

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

LA ESCALA COMISS REVISADA PARA EL MANEJO DE LA APLV

TRABAJO FIN DE GRADO PARA POTAR AL TÍTULO DE:
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D^a Sara López Pitarque

Tutora:

Dra. D^a. Eva Carvajal Roca

Valencia, a 9 de mayo de 2022

(Página dejada deliberadamente en blanco)

Agradecimientos:

A mis padres, por su apoyo incondicional y darme la oportunidad de estar hoy aquí.

A la Dra. Eva Carvajal por enseñarme una especialidad tan bonita como es la pediatría.

A las amigas que me han dado estos seis años de carrera, por acompañarme en esta etapa y seguir aprendiendo juntas.

A Sergi, por estar a mi lado.

(Página dejada deliberadamente en blanco)

RESUMEN

Objetivos: Estudiar cómo aumentar la sensibilidad del score CoMiSS, valorando el cambio de la escala de heces de Bristol por la escala de heces pediátrica de BITTS, y puntuando la hematoquecia y anorexia como predictores de APLV en sustitución de los síntomas respiratorios. Además, valorar si un punto de corte más bajo podría detectar más casos de APLV.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional en el que se realizó el test CoMiSS a 172 niños y se sustituyeron las puntuaciones para heces según la escala BITTS, creándose CoMiSS 2, 3 y 4, otorgando en cada uno de ellos una puntuación diferente para las heces blandas, con el fin de analizar cuál tenía un mayor valor diagnóstico. También se creó el CoMiSS 5 en el que se excluyeron los síntomas respiratorios y se valoró la presencia de hematoquecia y anorexia. Paralelamente, se realizó un seguimiento a 36 niños del total, evaluando el cuestionario CoMiSS cada tres meses.

Resultados: La prevalencia de APLV en nuestra muestra fue de 2,32%. Se observó que el tipo de lactancia supone un cambio en las heces, teniendo una media de $4,13 \pm 1,9$ la lactancia materna y una media de $3,32 \pm 1,7$ la lactancia artificial. Se encontró que la sensibilidad y especificidad mejoraba con el CoMiSS 4, usando como punto de corte 9 puntos. En el grupo de seguimiento se observó que las puntuaciones descendían a medida que los niños crecían, encontrando una gran diferencia entre los menores de 6 meses y los mayores de esa edad.

Conclusión: El cambio de escala de heces a BITTS puntuando las deposiciones blandas con 4 puntos y bajando el punto de corte a 9, aumenta la sensibilidad de 18,8% en CoMiSS original a 53,1% en CoMiSS 4, suponiendo un gran avance.

Palabras clave: Lactante, Alergia a las proteínas de leche de vaca, APLV, Sistema de Puntuación de síntomas relacionados con la Leche de Vaca (CoMiSS), Proteínas de la leche, Diagnóstico, Escala de BITTS, Escala de Bristol.

ABSTRACT

Objectives: To study how to increase the sensitivity of the CoMiSS score, assessing the change from the Bristol stool scale to the BITTS pediatric stool scale, and scoring hematochezia and anorexia as predictors of APLV instead of respiratory symptoms. In addition, to assess whether a lower cut-off point could detect more cases of CMPA.

Methods: An observational study was carried out in which the CoMiSS test was performed on 172 children and the scores for stool were substituted according to the BITTS scale, creating CoMiSS 2, 3 and 4, giving each of them a different score for soft stools, in order to analyze which had a greater diagnostic value. CoMiSS 5 was also created in which respiratory symptoms were excluded and the presence of hematochezia and anorexia were assessed. At the same time, 36 children of the total were followed up, evaluating the CoMiSS questionnaire every three months.

Results: The prevalence of CMPA in our sample was 2.32%. It was observed that the type of lactation supposes a change in the stool, with a mean of 4.13 ± 1.9 for breastfeeding and a mean of 3.32 ± 1.7 for formula feeding. Sensitivity and specificity were found to improve with CoMiSS 4, using 9 points as the cut-off point. In the follow-up group, it was observed that the scores decreased as the children grew older, finding a great difference between those younger than 6 months and those older than that age.

Conclusion: The change of scale from stool to BITTS, scoring soft stool with 4 points and lowering the cut-off point to 9, increases the sensitivity from 18.8% in original CoMiSS to 53.1% in CoMiSS 4, assuming a great advance.

Keywords: Infant, Cow's milk protein allergy, Cow's Milk Symptom CMPA, Scoring System (CoMiSS), Milk proteins, Diagnosis, BITTS Scale, Bristol Scale.

RESUMEN GRÁFICO

LA ESCALA COMISS REVISADA PARA EL MANEJO DE LA APLV



OBJETIVOS

- Valorar el cambio de la escala de heces de Bristol por la escala de heces pediátrica de BITTS, y puntuando la hematoquecia y anorexia en sustitución de los síntomas respiratorios.
- Estudiar si un punto de corte más bajo podría detectar más casos de APLV.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio observacional: test CoMISS a 172 niños y se sustituyeron las puntuaciones para heces según la escala BITTS, creándose CoMISS 2, 3 y 4.
- Se creó el CoMISS 5 donde se excluyeron los síntomas respiratorios y se valoró la presencia de hematoquecia y anorexia.
- Se realizó un seguimiento a 36 niños del total, evaluando el cuestionario CoMISS cada tres meses.

RESULTADOS

La prevalencia de APLV en nuestra muestra fue de 2,32%.

El tipo de lactancia supone un cambio en las heces, teniendo una media de $4,13 \pm 1,9$ la lactancia materna y una media de $3,32 \pm 1,7$ la lactancia artificial.

Sensibilidad y especificidad mejoraba con el CoMISS 4, usando como punto de corte 9 puntos.

En el seguimiento se observó que las puntuaciones descendían a medida que los niños crecían.

CONCLUSIONES

El cambio de escala de heces a BITTS puntuando las deposiciones blandas con 4 puntos y bajando el punto de corte a 9, aumenta la sensibilidad de 18,8% en CoMISS original a 53,1% en CoMISS 4.



(Página dejada deliberadamente en blanco)

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Introducción	1
1.1. Alérgenos de la leche de vaca	4
1.2. Epidemiología.....	5
1.3. Clínica	6
1.4. Diagnóstico	12
1.5. Tratamiento.....	17
2. Justificación del estudio.....	18
3. Objetivos del estudio	20
4. Material y métodos	21
4.1. Centro investigador	21
4.2. Población de estudio.....	21
4.3. Tipo de estudio.....	22
4.4. Análisis estadístico.....	25
5. Responsabilidades éticas	26
6. Resultados.....	27
6.1. Características demográficas.....	28
6.2. CoMiSS original	34
6.2.1. Valor diagnóstico para CoMiSS original	37
6.3. Resultados CoMiSS nuevos.....	41
6.3.1. CoMiSS 2	43
6.3.2. CoMiSS 3	46
6.3.3. CoMiSS 4	49
6.3.4. Comparativa del valor diagnóstico en nuevos CoMiSS.....	52
6.3.5. CoMiSS 5	53

6.4. Seguimiento	55
7. Discusión	56
7.1. CoMiSS original	57
7.2. CoMiSS nuevos	59
7.3. Punto de corte	63
7.4. Seguimiento	65
8. Conclusiones	66
9. Anexos	67
10. Referencias bibliográficas	75

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación de la hipersensibilidad alimentaria.

Figura 2: Características de las principales proteínas presentes en la composición de leche de vaca.

Figura 3: Comparación entre las características principales de la proctolitis alérgica, enteropatía alérgica y síndrome de enterocolitis inducido por proteínas. Como se ha descrito, la etiología más frecuente de las tres es la PLV.

Figura 4: puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca (COMISS)

Figura 5: Escala Bristol, utilizada para evaluar las heces en la escala COMISS.

Figura 6: Ejemplos heces en la escala BITTS.

Figura 7: Puntuación de heces según escala BITSS para el CoMiSS. En rojo se representan las puntuaciones a estudio para valorar las heces blandas.

Tabla 8: Comparativa entre puntuación de heces según escala Bristol y escala BITSS.

Figura 9: Diagrama de flujo de los participantes y excluidos del estudio.

Figura 10: Distribución según sexo.

Figura 11: Distribución de los pacientes por meses de edad.

Figura 12: Número de pacientes por tramos de edad.

Figura 13: Distribución de los pacientes según rangos de edad y tipo de alimentación.

Figura 14: Tramos de edad y tipo de Beikost.

Figura 15: Análisis del tipo de Beikost en el tramo de más de 6 meses.

Figura 16: Fechas de recogida y número de pacientes.

Figura 17: Moda de los síntomas catarrales según mes de recogida.

Figura 18: Tasas de incidencia semanal de IRAs y nº de detecciones SARS-CoV-2 y gripe.

Figura 19: Resultados para CoMiSS 0 según sexo.

Figura 20: Resultados para CoMiSS 0 según tramos de edad.

Figura 21: Resultados para CoMiSS 0 según tipos de lactancia.

Figura 22: Resultados de los valores para el ítem heces y regurgitaciones en cada tipo de lactancia.

Figura 23: Resultados por parámetros valorados y tramos de edad.

Figura 24: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 0 con corte en 9 puntos.

Figura 25: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 0.

Figura 26: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 0 con corte en 12 puntos.

Figura 27: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 0.

Figura 28: Comparativa sensibilidad y especificidad según punto de corte establecido.

Figura 29: Número de pacientes con las diferentes puntuaciones según COMISS aplicado.

Figura 30: Número de pacientes por puntuación CoMiSS y tipo de CoMiSS.

Figura 31: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 2.

Figura 32: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 2.

Figura 33: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 2.

Figura 34: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 3.

Figura 35: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 3.

Figura 36: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 3.

Figura 37: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 4.

Figura 38: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 4.

Figura 39: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 4.

Figura 40: Valores de sensibilidad y especificidad según CoMiSS usado, con un punto de corte en 9.

Figura 41: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 5.

Figura 42: Media de puntuación de los pacientes en seguimiento.

1. INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es una patología cuya prevalencia ha sufrido un crecimiento exponencial en los últimos años en los países occidentales, al igual que ocurre con otras patologías de base alérgica. A su vez se han incrementado también las reacciones graves como la reacción anafiláctica.^{1,7} Es por esto por lo que, en pediatría, las alergias alimentarias son un frecuente motivo de consulta.¹

Según datos de alergia alimentaria auto-reportada recogidos en la primera guía europea sobre reacciones alimentarias y anafilaxia, elaborada por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), basados en una amplia revisión sistemática, la frecuencia de la alergia alimentaria es mayor entre los niños que entre los adultos y es más elevada en el noroeste de Europa frente al sur. También señala que, aunque su incidencia parece estable en el tiempo, como se ha comentado anteriormente, su prevalencia puede estar aumentando. En cuanto a los factores de riesgo, el género, la edad, el país de residencia, la presencia de otras enfermedades alérgicas y los antecedentes familiares de alergias pueden ser factores importantes.³

Otros factores de riesgo descritos para el desarrollo de alergias alimentarias son: los factores hereditarios (antecedentes familiares, mutaciones en el gen de la filagrina), obstétricos (primer hijo y cesáreas), microbianos (los lactantes alérgicos tienen una flora intestinal con más bacterias y anaerobios, pero menos levaduras que la de los niños sanos), dietéticos (reducción de vitamina D, consumo disminuido de ácidos grasos poliinsaturados) y exposición a alérgenos (intraútero, alimentación de la madre durante la lactancia materna).⁷

Según los tipos de alimentos, las alergias alimentarias más comunes en Europa están relacionadas con la leche de vaca, el huevo, la soja, el trigo, el cacahuete, los frutos secos, el pescado y los mariscos. Sin embargo, hasta el momento no existían estimaciones fiables de la prevalencia de estas alergias. Tras una revisión sistemática de cerca de sesenta estudios y metaanálisis, los expertos que han participado en la guía concluyen que la prevalencia de la alergia a la leche de vaca en Europa es del 6%, del 3,6% al trigo, del 2,5% al huevo, del 0,4% al cacahuete del 1,3% a los frutos secos, del 2,2% al pescado y del 1,3% al marisco, según datos de alergia alimentaria auto-reportada.³ En España los alimentos que más frecuentemente provocan alergia en menores de 5 años son la leche y el huevo, y en mayores de 5 años las frutas y nueces.²

Según grupos de población, la alergia a la leche de vaca y el huevo es más común entre jóvenes y niños, mientras que en adultos y mayores es más común la reacción a frutos secos, pescado y marisco.³ Al menos 1 de cada 20 niños, según sus padres, han tenido una o más alergias a los alimentos en su vida. Los productos lácteos son los alimentos más comúnmente identificados por los padres.³

Por todo lo expuesto, las reacciones adversas a alimentos son un motivo de consulta frecuente en pediatría y dentro de ellas, se encuentra la alergia alimentaria.¹

En el contexto de las alergias alimentarias, la alergia a proteína de leche de vaca (APLV) es la más frecuente en lactantes, por ser la primera proteína extraña que se introduce en la dieta y afecta un 1% de la población, más frecuentemente en países desarrollados.²

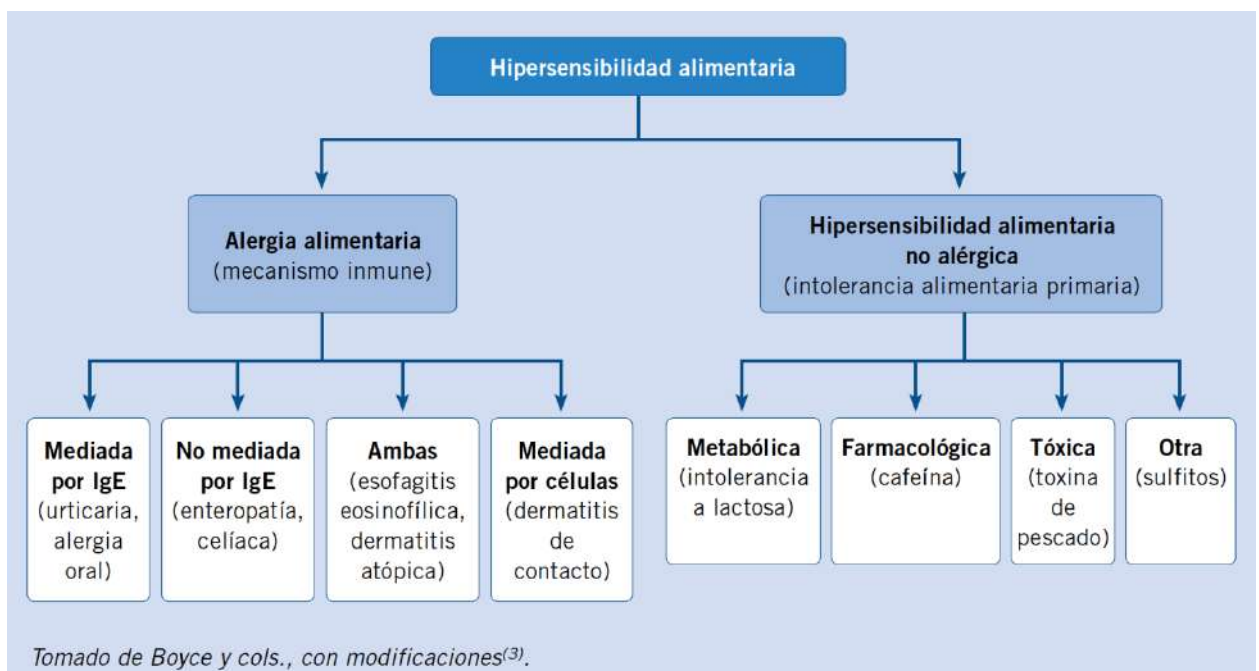
Los conceptos alergia alimentaria, intolerancia alimentaria y reacción adversa a alimentos son términos que en los últimos años han dado lugar a confusión; para aclarar estos términos, a continuación, se explicará la nomenclatura actual de la alergia alimentaria.¹

En el año 2001 la Academia europea de alergia e inmunología clínica (EAACI) elaboró un nuevo documento de consenso, revisando la nomenclatura y terminología. Esta clasificación, fue revisada posteriormente en 2004^{5,4} y es la que permanece vigente en la actualidad⁶.

En ella se distinguen:

- **Alergia alimentaria o reacciones adversas a alimentos de mecanismo inmunológico:** Pueden estar mediadas por IgE, en donde ésta sería la responsable de la reacción alérgica frente al alimento, o pueden no estar mediadas por IgE, sino por un mecanismo inmunológico diferente. Actualmente no se incluye aquí el término intolerancia, que era el responsable de la confusión, ya que, se consideraba intolerancia alimentaria como sinónimo de reacción adversa a alimentos no IgE mediada.^{1,2}
- **Hipersensibilidad alimentaria no alérgica o reacciones adversas a alimentos de mecanismo no inmunológico:** aquí se encuentran el resto de las reacciones donde no se demuestra mecanismo inmune implicado (intolerancia, respuesta farmacológica, tóxica, etc.) (Figura 1)^{1,2}

Figura 1: Clasificación de la hipersensibilidad alimentaria.



1.1. ALÉRGENOS DE LA LECHE DE VACA

La leche de vaca contiene 3 gramos de proteínas por cada 100 ml, con más de 25 tipos diferentes de proteínas.¹⁵

En la figura 2, podemos observar las principales proteínas presentes en la leche de vaca y sus características. Por frecuencia, la caseína es la más proteína que más sensibilización encontramos, seguida de beta-lactoglobulina y alfa-lactoalbúmina^{2, 15}.

Se puede encontrar una reacción cruzada en más del 85% con la caseína de leche de cabra u oveja. En cambio, es menos frecuente esta reacción cruzada con la seroalbúmina de la carne de ternera, y al ser una proteína muy termolábil, la mayoría de los estudios han demostrado una buena tolerancia a la carne de vacuno bien hecha.^{2, 15}

La leche de otros mamíferos no bovinos (yegua, burra, camella) posee menos caseína homóloga y puede ser tolerada por los pacientes con APLV, aunque la nula disponibilidad de esta leche no la hace una buena opción de dieta.

Figura 2: Características de las principales proteínas presentes en la composición de leche de vaca.²

Proteína	Alérgeno	Peso molecular (kDa)	% sensibilización en APLV	Reacción cruzada	Características
Caseína (80%)	Bos d 8	20-30			Alérgeno mayor. Termoestable
- Alpha s1-Caseína	Bos d 9	23,6	98	>85% leche cabra, oveja	
- Alpha s2-Caseína	Bos d 10	25,2	94		
- Beta-Caseína	Bos d 11	24	91		
- Kappa-Caseína	Bos d 12	19	91		
Proteínas séricas (20%)					
- Alfa-Lactoalbúmina	Bos d 4	14,2	51		Alérgeno mayor. Superfamilia de lisozimas
- Beta-Lactoglobulina	Bos d 5	18,3	61		Alérgeno mayor. Familia de lipocalinas. Termolábil Proteína sérica más abundante No está en leche humana
- Seroalbúmina	Bos d 6	67	43	15-20% carne de ternera	
- Inmunoglobulinas	Bos d 7	160	36		
- Lactoferrina		80	35		

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) es la más frecuente en lactantes, por ser de los primeros antígenos exógenos que se introduce en la dieta en cantidades importantes. La APLV afecta un 2% de los niños menores de cuatro años, y repercute más frecuentemente en países desarrollados.^{7,8,9}

En estudios efectuados en nuestro país la APLV corresponde a la cuarta parte de los niños menores de 15 años afectados de alguna alergia alimentaria y ocupa el segundo lugar como causa de alergia alimentaria después del huevo, siendo en menores de 2 años la primera.¹⁰

En Europa se realizó un gran estudio de cohortes con una muestra más amplia, el estudio EuroPrevall, realizado en 9 centros europeos, entre 2005-2010, con un seguimiento de los niños desde recién nacidos hasta los 2 años. Se revisaron más de 12.000 lactantes, donde se muestran cifras de prevalencia de alergia alimentaria muy variables según países estudiados, siendo más común en Alemania (30%), Islandia, Reino Unido y Países bajos (entre 20-22%), comparado con Italia (11%), Lituania, Grecia y España (5-8%).^{2,13}

Tras la obtención de estos datos del estudio EuroPrevall, se realizó una revisión de la clínica de los pacientes por parte de los investigadores mediante una prueba de provocación oral con doble ciego y controlada con placebo.¹⁴ En esta revisión participaron 248 niños, de los cuales la APLV fue confinada en 55 correspondiendo con una incidencia ajustada del 0,74% (IC del 95%: 0,56-0,97) durante los dos primeros años de vida.¹⁴ De los 55 lactantes con APLV confirmada, 13 (23,6%) no tenían evidencia de IgE específica de la leche de vaca (es decir, ImmunoCAP <0,35 kU / l y prick test negativo), sugerente de APLV no mediada por IgE.

Sorprendentemente, en 5 de los 9 países que aportaron más de 6.500 de los lactantes del estudio, no se identificó un solo caso de APLV no mediada por IgE. Cuando se revisó el diseño del estudio, se observó que los síntomas gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal, irritabilidad, vómitos, diarrea o sangrado rectal) sólo se incluyeron como sugerentes de APLV si el pediatra consideró éstos relacionados con la ingesta de leche de vaca.¹⁴ Es muy probable que este diseño de estudio haya introducido un sesgo de selección, ya que, el estudio dependía del nivel de conocimiento de los signos clínicos de alergia alimentaria gastrointestinal por parte de las familias y los investigadores, que pueden variar de un país a otro.¹⁴ Esta discrepancia pone de manifiesto las dificultades para hacer un diagnóstico inequívoco de la APLV no mediada por IgE y por tanto, de conocer su prevalencia real.

1.3. CLÍNICA

La clínica debida a APLV aparece habitualmente durante el primer año de la vida, al iniciar la lactancia artificial en la mayoría de los niños y es excepcional que se inicie durante el segundo año de vida.^{2, 15} La introducción de las PLV suelen ser mediante fórmulas infantiles, pero los síntomas también se pueden dar al introducir papillas con leche de vaca o directamente en lácteos fermentados.

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer con la primera exposición al alérgeno en un 60% de los casos, o el paciente puede tolerar las primeras exposiciones, siendo el intervalo, entre el inicio de la lactancia artificial y los síntomas, de una semana máximo.¹⁵ Otras formas menos comunes de manifestación de los síntomas, es a través de contacto cutáneo, directa o indirectamente, caricias o incluso besos de alguien en contacto reciente con leche. En casos extremadamente raros, y en presencia de una dieta materna muy aumentada en proteínas de leche de vaca, el paciente puede presentar síntomas durante lactancia materna exclusiva, debido a la secreción de proteínas bovinas en la leche materna.¹⁵

La APLV presenta una amplia variedad de síntomas clínicos, debido a que las respuestas inmunológicas frente a las PLV pueden ser mediadas por inmunoglobulina E (IgE) y no mediadas por IgE (también conocida como intolerancia a las PLV).

La APLV mediada por IgE cursa con reacciones inmediatas, se da en unos pocos minutos tras la ingesta, hasta la hora. Entre los síntomas clínicos de la alergia mediada por IgE podemos encontrar por frecuencia: síntomas cutáneos (70-75%), síntomas gastrointestinales (13-43%), síntomas respiratorios (1-8%) y anafilaxia severa (1-4%)¹⁵. La clínica puede ser:

- Síntomas cutáneos: eritema con o sin urticaria aguda o angioedema, edema en párpados, labios, pies o manos. Entre el 10-15% de los pacientes sólo experimentan síntomas locales como eritema perioral. Los síntomas cutáneos leves pueden ir precedidos de episodios de mayor intensidad. En el caso de que la dermatitis fuera el único síntoma, tendríamos que retirar la leche de la dieta durante 2-3 semanas, seguido de una prueba de provocación oral para confirmar la alergia^{9, 16,17,20,21}
- Síntomas gastrointestinales: vómitos inmediatos sin causa aparente, rechazo sistemático de las tomas de leche, junto con llanto e irritabilidad.^{17,21}
- Síntomas respiratorios: Rinoconjuntivitis con secreción nasal acuosa, asma, tos crónica, estornudos y puede haber lagrimeo. Estos síntomas son menos autoreportados por las familias, puesto que su asociación con la APLV es más difusa.¹⁵ Los casos de síntomas respiratorios por la inhalación de leche de vaca son escasos, pero se han documentado reacciones respiratorias severas en niños por la inhalación del vapor de la leche hirviendo.^{17,21}

La anafilaxia alérgica es la reacción más grave de la APLV, se considera anafilaxia a una reacción de hipersensibilidad (IgE mediada) sistémica severa que pone en riesgo la vida del paciente^{6,17,20,21}, tiene un inicio brusco de los síntomas cutáneos (urticaria localizada o generalizada, angioedema), síntomas digestivos

agudos (síndrome de alergia oral, dolor abdominal, vómitos y diarrea aguda), síntomas respiratorios (disnea, broncoespasmo, edema epiglótico, estridor, hipoxemia), síntomas cardiovasculares (hipotensión, síncope y shock), y síntomas neurológicos (temblores, confusión, convulsiones). Estos síntomas pueden ser más difíciles de observar en el lactante y pasen desapercibidos.¹⁵

La frecuencia informada de anafilaxia por leche de vaca supone un 10% entre los niños con anafilaxia severa que requieren más de una dosis de epinefrina, según se objetiva en ciertos estudios en Reino Unido.¹⁷

Se han relacionado con la APLV mediada por IgE con la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, caracterizada por reducción de los niveles de anticuerpos IgG e IgA y respuesta de anticuerpos funcional conservada. Los niños con inmunodeficiencias primarias tales síndromes de hiper-IgE también pueden presentar APLV.¹⁷

Todas estas reacciones nombradas son debidas a la degranulación de mastocitos y liberación de histamina y serotonina mediada por anticuerpos IgE específicos dirigidos contra la caseína, la alfa-lactoalbúmina y la betalactoglobulina (PLV).

Por otro lado, **la APLV no-IgE mediada** cursa con una sintomatología menos aguda, más tardía o francamente crónica, estos síntomas aparecen desde dos horas de la toma hasta días después, son más frecuentes los síntomas gastrointestinales y los cutáneos.^{2,9}

- Síntomas cutáneos: La APLV suele estar relacionada con la dermatitis atópica^{9,18}, es una enfermedad cutánea inflamatoria, prurítica y crónica. Al menos un tercio de los niños con dermatitis atópica moderada o severa padecen algún tipo de alergia alimentaria, lo que influye directamente en el curso de la enfermedad.¹⁸ Cuanto más temprana es la edad de aparición y mayor severidad, mayor es la frecuencia en la que se encuentra altos niveles de IgE específica contra la leche de vaca.^{17,20}

- Síntomas gastrointestinales: los neonatos con APLV pueden presentar cuadros malabsortivos, anorexia, pérdida de peso, fallo del medro, vómitos esporádicos, irritabilidad, letargia^{2,12}. Esto es debido a una amplia variedad de presentaciones digestivas más retardadas que las que encontramos en las IgE mediadas. En los pacientes con APLV se produce una respuesta inflamatoria el sistema digestivo como resultado de la ingesta de leche de vaca que puede comprometer a todo el tracto digestivo, provocando una serie de síntomas asociados.^{16, 17} Entre los síntomas gastrointestinales encontramos:
 - Reflujo gastroesofágico (ERGE): se asocia la alergia a leche de vaca en un 40% de los neonatos derivados al especialista. En estos neonatos se suele encontrar distritmia gástrica severa y vaciado gástrico retardado lo que puede exacerbar el ERGE e incentivar el reflejo del vómito.^{16,17, 20}
 - Espasmo cricofaríngeo: este trastorno la motilidad cricofaríngea es provocada por la contracción no sincrona de los músculos faríngeos y el esfínter esofágico superior.¹⁷
 - Esofagitis eosinofílica: es una inflamación alérgica del esófago, caracterizada por disfagia, dolor retroesternal tras la deglución, pirosis, náuseas y vómitos. Se cree que la fisiopatología de este proceso se basa en la liberación de mediadores pro-inflamatorios a partir de células T activadas, y los eosinófilos puedan estimular el sistema nervioso entérico.^{16, 17,23}
 - Síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos (FPIES): es infrecuente, ocurre tras las primeras ingestas del alimento provocante y entre el 65-85% se deben a la leche de vaca. Presenta cuadros de vómitos en proyectil, hipotonía, palidez y diarrea (con sangre y moco), los síntomas son severos.^{17,19, 20,25}
 - Enteropatía inducida por proteína de la leche de vaca: se caracteriza por la aparición progresiva de síntomas digestivos, tales como diarrea prolongada que puede presentar sangre, vómitos, distensión abdominal, saciedad precoz y estancamiento ponderal 1-2 meses

después de la introducción de la leche de vaca. A veces puede producirse hipoproteinemia y anemia. En la anatomía patológica se observa incremento de la permeabilidad intestinal y aumento de células inflamatorias en la lámina propia, hiperplasia nodular linfoide y un infiltrado eosinofílico de las criptas. ^{17, 20,23,25}

- Gastroenteritis y proctocolitis inducidas por proteínas de los alimentos: los neonatos con proctocolitis alérgica a causa de las proteínas de la leche de vaca pueden presentar heces normales o leve diarrea y sangrado rectal con mucosidad. La enterocolitis alérgica puede aparecer en el periodo neonatal temprano y hay que considerar esta etiología en diagnóstico diferencial de esta entidad. En la analítica se observaría eosinofilia en sangre periférica, anemia microcítica, IgE en el suero ligeramente elevada y albúmina sérica descendida. En la colonoscopia observaríamos la mucosa inflamada, con un marcado incremento focal de eosinófilos en la lamina propia y abscesos en las criptas. El pronóstico es bueno y suele remitir espontáneamente los dos primeros años de vida debido a la maduración inmunológica y digestiva. ^{17,22,23,25}
- Estreñimiento: se define como la defecación infrecuente de heces, siendo estas duras y compactas (escala Bristol 1-2), durante más de 8 semanas, unido a incontinencia fecal, comportamiento de retención o defecación dolorosa. En un 70% de los niños con estreñimiento crónico se ha descubierto una APLV. ^{16, 17,23,25}
- Irritabilidad severa (cólicos): episodios de irritabilidad, fastidio o llanto por más de 3 horas al día, o más de 3 días a la semana, y durante al menos 3 semanas. Si bien, el cólico puede afectar al 9-19% de neonatos y ser de etiología multifactorial, hay estudios que han demostrado un alto predominio de cólicos en neonatos con APLV, y estos neonatos se han beneficiado del tratamiento con fórmulas hipoalérgicas o de la eliminación de la leche de vaca de la dieta. El cólico puede estar asociado con reflujo gastroesofágico y esofagitis, lo que interrelaciona estas tres entidades clínicas. ^{17, 21,23,25}

Figura 3: Comparación entre las características principales de la proctolitis alérgica, enteropatía alérgica y síndrome de enterocolitis inducido por proteínas. Como se ha descrito, la etiología más frecuente de las tres es la PLV.²⁵

	<i>Proctocolitis alérgica</i>	<i>Enteropatía alérgica</i>	<i>FPIES</i>
Edad de inicio	Días de vida-6 meses, generalmente 1-4 semanas. Descrito en niños mayores	Dependiendo de la edad de exposición al antígeno, PLV y soja hasta los 2 años	Dependiendo de la edad de exposición al antígeno <1 año
Alimentos implicados			
- Más frecuentes	PLV y soja	PLV y soja	PLV y soja
- Menos frecuentes	Trigo, huevo, maíz, pescado y sésamo	Trigo y huevo	Pescado, huevo, arroz, avena, cebada, pollo, pavo y guisantes
Reacción a > 2 alimentos	Hasta un 20% puede reaccionar a PLV y soja, o múltiples alimentos	Raro	Hasta 35-40% pueden reaccionar a PLV y soja
Sensibilización IgE	No descrito en lactantes, en niños mayores hasta 19% IgE + PLV	No descrito	Hasta un 24-35%, especialmente con FPIES a PLV
Tipo de alimentación al inicio	Hasta un 60% LM exclusiva	F.A. de PLV o soja	Menos de 5% LM exclusiva. F.A. de PLV o soja
Antecedentes de atopia			
- Familiares	Hasta un 25%	Desconocido	40-70%
- Personales	Hasta un 20%	22%	Hasta un 30%
Síntomas			
- Vómitos	Ausente	Intermitente	Abundantes y repetitivos
- Diarrea	Leve	Moderada	Severa en FPIES crónico
- Sangre en heces	Abundante	Raro	Severa en FPIES crónico
- Edema	Leve e infrecuente	Moderado	Severos en FPIES crónico
- Shock	Ausente	Ausente	15%
- Afectación pondero-estatural	Ausente	Moderada	Moderada-severa en FPIES crónico
- Hipotermia	Ausente	Ausente	Presente (<25%)

- Síntomas respiratorios: Una entidad muy infrecuente es la enfermedad pulmonar crónica inducida por leche o Síndrome de Heiner, el cuadro se caracteriza por infiltrados recurrentes y cambiantes asociados con tos crónica, estertores, sibilancias, fiebre recurrente, anemia ferropénica y fallo en el medro. Como antecedentes familiares encontramos alergias a la leche de vaca. ^{17,22,23}

Al parecer, este tipo de APLV no IgE mediada estaría causada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) producido por los linfocitos y causante de las lesiones intestinales responsables de la clínica mencionada.³

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de APLV requiere de una anamnesis detallada y sistemática: antecedentes familiares de atopia, tipo de alimentación (materna, artificial o mixta), edad de comienzo; naturaleza de los síntomas, frecuencia de los síntomas; tiempo transcurrido entre la ingesta y los síntomas, cantidad de leche necesaria para provocar síntomas, método de preparación de la leche, factores precipitantes (prematuridad, enterocolitis necrotizante, cirugías digestivas, gastroenteritis repetidas); influencia de factores externos sobre la manifestación (ejercicio, estrés o cambios hormonales), registro de comidas, detalles de la alimentación en fase temprana (duración lactancia, tipo de fórmulas, introducción de alimentación complementaria), una exploración física exhaustiva (examinando piel, peso y talla), registros de crecimiento y, además, de existir síntomas digestivos, búsqueda de signos de malabsorción y/o malnutrición y la evaluación de la respuesta clínica a la eliminación de las proteínas de la leche de vaca, donde es necesario que exista una respuesta clínica favorable a la suspensión de la misma y reaparición de los síntomas a la reintroducción en la dieta.^{7,17}

Un cuadro de potencial confusión en niños más mayores es la intolerancia a la lactosa.¹⁷ La lactosa es un disacárido que se encuentra exclusivamente en leche de mamíferos, donde es el carbohidrato predominante. Normalmente, la lactosa es hidrolizada por la enzima lactasa en monosacáridos, glucosa y galactosa, que pueden ser absorbidos por los enterocitos intestinales. Por lo tanto, si la lactasa es reducida o ausente, la lactosa que no ha sido hidrolizada puede producir síntomas de intolerancia a la lactosa. Aunque puede confundirse, la intolerancia a la lactosa no tiene un origen inmunológico y por consiguiente no es una condición alérgica.²⁷

El diagnóstico de APLV requiere anamnesis detallada: antecedentes familiares de atopia, tipo de alimentación (materna, artificial o mixta), edad de comienzo, tiempo transcurrido entre la ingesta y los síntomas, factores precipitantes (prematuridad, enterocolitis necrotizante, cirugías digestivas, gastroenteritis repetidas), una exploración física exhaustiva y, además, de existir síntomas digestivos, búsqueda de signos de malabsorción y/o malnutrición y la evaluación

de la respuesta clínica a la eliminación de las proteínas de la leche de vaca, donde es necesario que exista una respuesta clínica favorable a la suspensión de la misma y reaparición de los síntomas a la reintroducción en la dieta.^{6,15,16}

En cuanto a las pruebas complementarias encontramos:

Pruebas cutáneas (Prick test): es muy útil en APLV IgE mediada. Se realiza colocando gotas de los extractos a estudiar sobre la superficie anterior del antebrazo y se hace una pequeña punción en la piel a través de las gotas. A los 20 minutos se mide la induración; se considera positiva la prueba ante una pápula de más de 3mm de diámetro y eritema.^{17,24} Además esta induración se compara con un control positivo (histamina) y con un control negativo (suero fisiológico), éste último nos ayuda a descartar el dermatografismo.⁷ En niños con dermatitis atópicas algunos autores recomiendan realizar además de la prueba de Prick, la IgE específica para aumentar significativamente la fiabilidad diagnóstica.²⁶

IgE específica sérica (RAST o test radioinmunoabsorbente): esta técnica contabiliza los niveles de IgE específica para las PLV. Esta prueba adquiere especial importancia cuando las pruebas cutáneas no se pueden realizar (dermatitis severa atópica, antecedentes de anafilaxia). Su rentabilidad diagnóstica es parecida a la de las pruebas cutáneas en esta patología. Valores de IgE específica superiores a 5 kU/l en menores de 2 años y superiores a 15 kU/l en mayores de 2 años tienen un valor predictivo positivo de un 95% por lo que puede obviarse la prueba de provocación.²⁷ Este parámetro también resulta útil en el seguimiento de niños con diagnóstico de APLV, puesto que, su descenso se ha asociado al desarrollo de tolerancia. Uno de los inconvenientes de esta prueba es que no todos los autores consideran el mismo punto de corte para la IgE y que, además, inicialmente pueden dar negativo. Se suele emplear como punto de corte un valor de IgE específica =0,35 kU/L.⁷ Es importante destacar que la IgE específica no tiene valor en el diagnóstico de las reacciones tardías (APLV no IgE mediada) ya que, como su propio nombre indica, éstas se producen por otros mecanismos inmunitarios.

Dieta de eliminación-reintroducción: esta prueba se puede utilizar en pacientes con síntomas crónicos y prueba cutánea o IgE específica positiva. Si el paciente no ha mejorado tras 2-4 semanas de dieta de exclusión de las PLV es poco probable que éstas sean las causantes de la sintomatología. Si existe mejoría tras la dieta de exclusión se debe realizar una prueba de provocación.²⁷

Prueba de provocación: es la prueba Gold estándar y nos permite realizar el diagnóstico de confirmación. Esta prueba consiste en comprobar si existe o no respuesta clínica tras la eliminación de las PLV de la dieta y su reintroducción controlada posterior. Se puede realizar mediante provocación oral abierta (sobre todo, en reacciones de tipo inmediato), ciego simple o doble ciego controlado con placebo (es la prueba “oro” pero es más lenta, difícil y costosa, se suele utilizar sólo en trabajos de investigación o en casos de discordancia clínica y analítica o pruebas cutáneas). Se ofrece pequeñas cantidades de leche, de forma progresiva y se valora la respuesta clínica. Siempre se realizará en un centro hospitalario y bajo la supervisión de personal especializado. Esta prueba puede ser inicialmente negativa, sobre todo si el paciente lleva algún tiempo con dieta exenta de PLV, por lo que, en estos casos, se realizara un control tras unos días de estar ingiriendo las mismas para su confirmación.²⁷ Esta prueba está contraindicada en aquellos niños cuya clínica haya sido especialmente grave y exista riesgo de reproducirse existiendo además una historia clínica compatible, prick test e IgE positivas.²⁶

En ocasiones todas estas pruebas mencionadas son negativas y si la clínica es sugestiva nunca podremos descartar el diagnóstico de APLV. En estos casos se considerará al niño alérgico y se excluirá cualquier alimento que pueda contener PLV. Existen casos en los que, el niño no es alérgico a la proteína nativa (a partir de la cual, se elabora el kit del laboratorio con el que se realizan el prick test y el RAST) sino al oligopéptido parcial subproducto de la digestión de esta proteína nativa.¹²

Los exámenes de laboratorio tales como IgE total, específica, e IgG son de relativa utilidad ya que valores anormales apoyan, pero no hacen el diagnóstico²⁸ y la medición de IgE específicas es útil solo cuando se sospecha que el mecanismo involucrado en la alergia es mediado por IgE²⁸, y de ahí la importancia de contar con alguna herramienta diagnóstica para el pediatra.

Es por esto que, en el 2014 se publicó un score denominado Sistema de puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca (COMISS) que determina una puntuación según los síntomas asociados a la APLV (tanto IgE como no IgE mediada) y que supondría una ayuda en detección y conocimiento de los mismos.²⁹ Este score ya existía desde el año anterior denominándose *symptom-based score* (SBS) o “cuestionario basado en la puntuación de los síntomas”³¹ y fue renombrado como COMISS (*Cow’s Milk-related Symptom Score awareness tool*) para especificar su uso. El COMISS fue desarrollado por el consenso de 18 expertos participantes que estuvieron de acuerdo en formar parte de un ensayo clínico para identificar un grupo homogéneo de pacientes sospechosos de los síntomas relacionados con APLV.³⁰

El CoMiSS considera síntomas generales, dermatológicos, gastrointestinales y respiratorios, otorgando, una serie de puntuaciones en función de la clínica del paciente, la puntuación va de 0 a 33 puntos. Cada síntoma tiene una puntuación máxima de 6, salvo los síntomas respiratorios, en los que la puntuación máxima es de 3 (Figura 4)²⁹.

Figura 4: puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca (COMISS)³⁰

Symptom	Score			
Crying (°)	0	≤1 h/day		
	1	1–1.5 h/day		
	2	1.5–2 h/day		
	3	2–3 h/day		
	4	3–4 h/day		
	5	4–5 h/day		
	6	≥5 h/day		
Regurgitation (23)	0	0–2 episodes/day		
	1	≥3 to ≤5 of small volume		
	2	>5 episodes of >1 coffee spoon		
	3	>5 episodes of ± half of the feed in < half of the feeds		
	4	Continuous regurgitations of small volumes >30 min after each feed		
	5	Regurgitation of half to complete volume of a feed in at least half of the feeds		
	6	Regurgitation of the complete feed after each feeding		
Stools (Bristol scale) (25)	4	Type 1 and 2 (hard stools)		
	0	Type 3 and 4 (normal stools)		
	2	Type 5 (soft stool)		
	4	Type 6 (liquid stool, if unrelated to infection)		
	6	Type 7 (watery stools)		
	Skin symptoms	0–6	Atopic eczema	
			Head neck trunk	
		Arms hands legs feet		
		Absent	0	0
		Mild	1	1
		Moderat	2	2
		Severe	3	3
Respiratory symptoms	0 or 6	Urticaria (no 0/yes 6)		
	0	No respiratory symptoms		
	1	Slight symptoms		
	2	Mild symptoms		
	3	Severe symptoms		

Para valorar las deposiciones se usa la escala de heces de Bristol (Figura 5), esta escala incluye 7 tipos, según el tipo que tenga el paciente se le suma una puntuación, dando de de 0 a 6 puntos.

Figura 5: Escala Bristol, utilizada para evaluar las heces en la escala COMISS.

Tipo 1		Pedazos duros separados. Como nueces (difícil excreción)
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero grumosa (compuesta de fragmentos)
Tipo 3		Con forma de salchicha, pero con grietas en la superficie
Tipo 4		Con forma de salchicha (o serpiente) pero lisa y suave
Tipo 5		Trozos pastosos con bordes bien definidos
Tipo 6		Pedazos blandos y esponjosos con bordes irregulares
Tipo 7		Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

Si la puntuación final es ≥ 12 , es probable que los síntomas referidos estén relacionados con la ingesta de leche de vaca y por lo tanto, podría tratarse de un caso de APLV. Si la puntuación final es < 12 , es menos probable que los síntomas estén relacionados con la ingesta de leche de vaca y deberán considerarse otras causas. Este score contribuiría a un diagnóstico más preciso, evitando los sobre e infradiagnósticos y al control de la evolución de los síntomas tras la eliminación de las PLV de la dieta. Sin embargo, los autores coinciden en que, en ningún caso, este score reemplazaría a las pruebas de provocación.²⁹

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la supresión de leche de vaca y sus derivados de la dieta, evitando tanto la inhalación como el contacto con la leche. En niños de 2 años o mayores, puede no ser necesaria una leche de sustitución, pero en el caso de lactantes que no son alimentados a pecho será necesario buscar la sustitución con una fórmula.^{2,17}

Deben eliminarse de la alimentación, además de los lácteos, todos los alimentos que contengan: caseína o caseinatos, proteínas de suero, lactoalbúmina, lactoglobulina y aditivos que empiecen por la raíz lact-.^{2, 17}

Las pautas en pacientes con APLV son:

- Continuar con lactancia materna, la madre debe de evitar la ingesta de leche de vaca y derivados. La prolongación de la lactancia materna es el mejor método de prevención y tratamiento del APLV.^{2, 17}
- Fórmula especial en el caso de que la lactancia materna no pueda llevarse a cabo. Se recomienda fórmulas extensamente hidrolizadas (que es tolerada por más del 90% de los pacientes con APLV). Según la ESPHGAN, esta fórmula debe tener un peso molecular < 5000 Da. Recientemente se ha introducido la recomendación de fórmula hidrolizada parcial de arroz, ya que es un alimento muy poco alergénico, no tiene lactosa ni fitoestrógenos.²

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El 17% de la población europea podría sufrir algún tipo de alergia alimentaria según los datos recogidos en la primera guía europea sobre reacciones alimentarias y anafilaxia, elaborada por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), lo que supone un gran problema de salud a nivel europeo e incluso mundial.³

La alergia a leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en los lactantes y niños pequeños, afectando a un 2,5% de la población³; teniendo en cuenta la gran prevalencia, la edad de presentación y la dificultad diagnóstica, nos encontramos ante un gran desafío tanto por parte del pediatra como por parte de los padres que, en muchos casos se ven impotentes ante esta situación.²⁹

A la hora del diagnóstico, dependiendo de la percepción del pediatra, estos síntomas pueden ser o no atribuidos a la toma de leche de vaca. Muchos niños presentan síntomas relacionados con la leche de vaca, pero sin una reconocida patogenia relacionada o no con IgE. Por esta razón, estos niños son difíciles de diagnosticar, debido al retraso de reacciones que normalmente son moderadas o leves en severidad y se presentan en varios sistemas orgánicos.²⁹

Es por todo ello que, el score COMISS podría suponer una ayuda y convertirse en una herramienta de seguimiento, sensibilización y apoyo diagnóstico, rápida y sencilla de utilizar por los pediatras.^{29,30} Pero tiene limitaciones que se podrían atribuir a la escala que utiliza para evaluar las heces, la escala Bristol³³, que está diseñada para evaluar las deposiciones en el adulto, por lo que podría ser de interés estudiar si utilizando una escala más específica para esta edad mejora el rendimiento diagnóstico³⁴, recientemente se ha desarrollado una nueva escala propia para la evaluación de las heces de lactantes y niños, llamada Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS)³³.

También se ha observado que la proctocolitis es una situación frecuente entre los lactantes con APLV, la cual no se valora en el COMISS actual; de la misma manera, no se considera el rechazo progresivo de los alimentos que también es una respuesta frecuente. Por este motivo, sería importante modificar el cuestionario para mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos lactantes.

Por todo ello la **hipótesis** de nuestro trabajo es:

La escala CoMiSS debe utilizar para puntuar las heces escalas pediátricas, como la escala específica llamada Brussels Infant and Toddler Stool Scale (BITSS)³³ para la detección de los pacientes con APLV, mejorado además el rendimiento de esta si incluye rechazo progresivo de los alimentos y la hematoquecia, datos que no se valora en el COMISS actual y que son síntomas frecuentemente asociados a esta patología.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal del presente estudio es:

1. Valorar si la escala CoMiSS debe de ser modificado para ser una mejor herramienta en el conocimiento y manejo de la APLV y para ello compararemos el CoMiSS clásico (que usa la escala Bristol) con un nuevo CoMiSS modificado (utilizando la escala BITTS) otorgando las siguientes puntuaciones según los parámetros a estudiar:

CoMiSS 2-3-4: puntuaremos las heces, buscando la mejor coincidencia para BITSS (=2 o 3 o 4) al puntuar heces sueltas.

CoMiSS 5: se puntuará la presencia de sangre (y eventualmente moco) en las heces y el rechazo de las tomas, retirando la puntuación de los síntomas respiratorios.

Objetivos secundarios son:

2. Valorar como se modifican las puntuaciones de los “nuevos CoMiSS” con el crecimiento de los niños y tipo de alimentación.
3. Valorar que “nuevo CoMiSS” es más sensible y específico para identificar al paciente con APLV.
4. Valorar que CoMiSS discrimina mejor al paciente sano.
5. Valorar si el punto de corte de CoMiSS más bajo es mejor para etiquetar al paciente con riesgo de APLV.
6. Valorar la eficacia diagnóstica del síntoma rechazo de las tomas y hematoquecia en sustitución de los síntomas catarrales que actualmente están contemplados.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. CENTRO INVESTIGADOR

El estudio se ha llevado a cabo en las consultas externas de pediatría de Casa de la Salud (Valencia).

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se ha seleccionado a 178 lactantes presuntamente sanos atendidos por su pediatra para una revisión estándar, todos a término, sin enfermedad aguda y sin sospecha de APLV de edad comprendida entre 1-12 meses.

Para el cálculo del tamaño muestral, utilizamos la expresión para la población total atendida durante el periodo del 1 de septiembre a 11 de febrero que cumplió los criterios de inclusión (N= 178), con un nivel de confianza de 95 % (Z= 1,96), una varianza poblacional p y q de 50 % y un error permitido de 9 %, se estableció un tamaño de la muestra $n \geq 172$. Se utilizó el método aleatorio simple para la selección de los participantes, siendo estos los niños entre 1 y 12 meses atendido en consultas externas del Hospital Casa de la Salud.

Se realizarán puntuaciones consecutivas del cuestionario COMISS en 30 niños sanos.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad aguda.
- Que lleven tratamiento dietético (dieta de restricción).
- Tomen medicamentos (salvo: probióticos permitidos y vitamina D).
- Aquellos niños sin un diagnóstico firme para los casos sintomáticos.
- Si no ha firmado consentimiento los padres.

4.3. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo donde se realizará, el día de inclusión en el mismo, el cuestionario CoMiSS (Anexo 4), así como registros alimentarios según edad (Anexo 3). Las puntuaciones serán según las heces representadas en la figura 6:

- CoMiSS 2: puntuación de heces BITSS heces blandas = 2 puntos.
- CoMiSS 3: puntuación de heces BITSS heces blandas = 3 puntos.
- CoMiSS 4: puntuación de heces BITSS heces blandas = 4 puntos.
- CoMiSS 5: sangre (y eventualmente moco) en las heces, en niños sin infección GI, sin fisura, es decir, proctocolitis alérgica a PLV. Puntuación si hay sangre presente: 2 puntos y puntuación ausente: 0 puntos. También se valorará el rechazo de alimentos: presente puntúa 1 punto y no presente, puntúa 0 puntos.

De manera que, se cambiará los valores de BITSS para heces blandas (que corresponden al tipo 2 y 3 de la escala Bristol, figura 7) por diferentes valores para poder evaluar qué puntuación se correlaciona más con la posibilidad de padecer APLV, tal y como queda recogido en la figura 8. En el CoMiSS original una puntuación >12 puntos puede indicar APLV, por el contrario, una puntuación <12 reduce las posibilidades de una APLV. Este punto de corte es un valor arbitrario y puede infravalorar los resultados ⁴⁰, es por esto por lo que, en el estudio se ha considerado valorar el punto de corte de 9 para estudiar la posibilidad de una APLV.

En el CoMiSS 5 se usará el valor normal de heces según la escala Bristol y se eliminarán los síntomas respiratorios y se añadirán 2 puntos si existe hematoquecia y 1 punto si existe anorexia.

Figura 6: Ejemplos heces en la escala BITTS.³⁵

























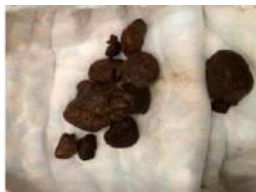










	HARD			FORMED	LOOSE		WATERY
BITSS type	1	2	3	4	5	6	7
							
							
							

Figura 7: Puntuación de heces según escala BITSS para el CoMiSS. En rojo se representan las puntuaciones a estudio para valorar las heces blandas.

BITSS	
HECES DURAS	4 puntos
HECES FORMADAS (NORMALES)	0 puntos
HECHES BLANDAS	2 / 3 / 4 puntos
HECES LÍQUIDAS	6 puntos

Tabla 8: Comparativa entre puntuación de heces según escala Bristol y escala BITSS.

CoMiSS/Bristol		CoMiSS/ BITSS	
 TIPO 1	4 PUNTOS		4 PUNTOS
 TIPO 2			
 TIPO 3	0 PUNTOS		4 PUNTOS
 TIPO 4	0 PUNTOS		0 PUNTOS
 TIPO 5	2 PUNTOS		2/3/4 PUNTOS COMISS 2 2 PUNTOS
 TIPO 6	4 PUNTOS		COMISS 3 3 PUNTOS COMISS 4 4 PUNTOS
 TIPO 7	6 PUNTOS		6 PUNTOS

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio estadístico se realizará estadística descriptiva junto con el cálculo de la sensibilidad y especificidad para comparar el CoMiSS 0 con el CoMiSS 2, CoMiSS 3, CoMiSS 4.

5. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario la Fe de Valencia y se realizó según las normas éticas de actuación formuladas en la declaración de Helsinki de 1964 (modificadas el 5 de mayo de 2015) (Anexos 5 y 6)

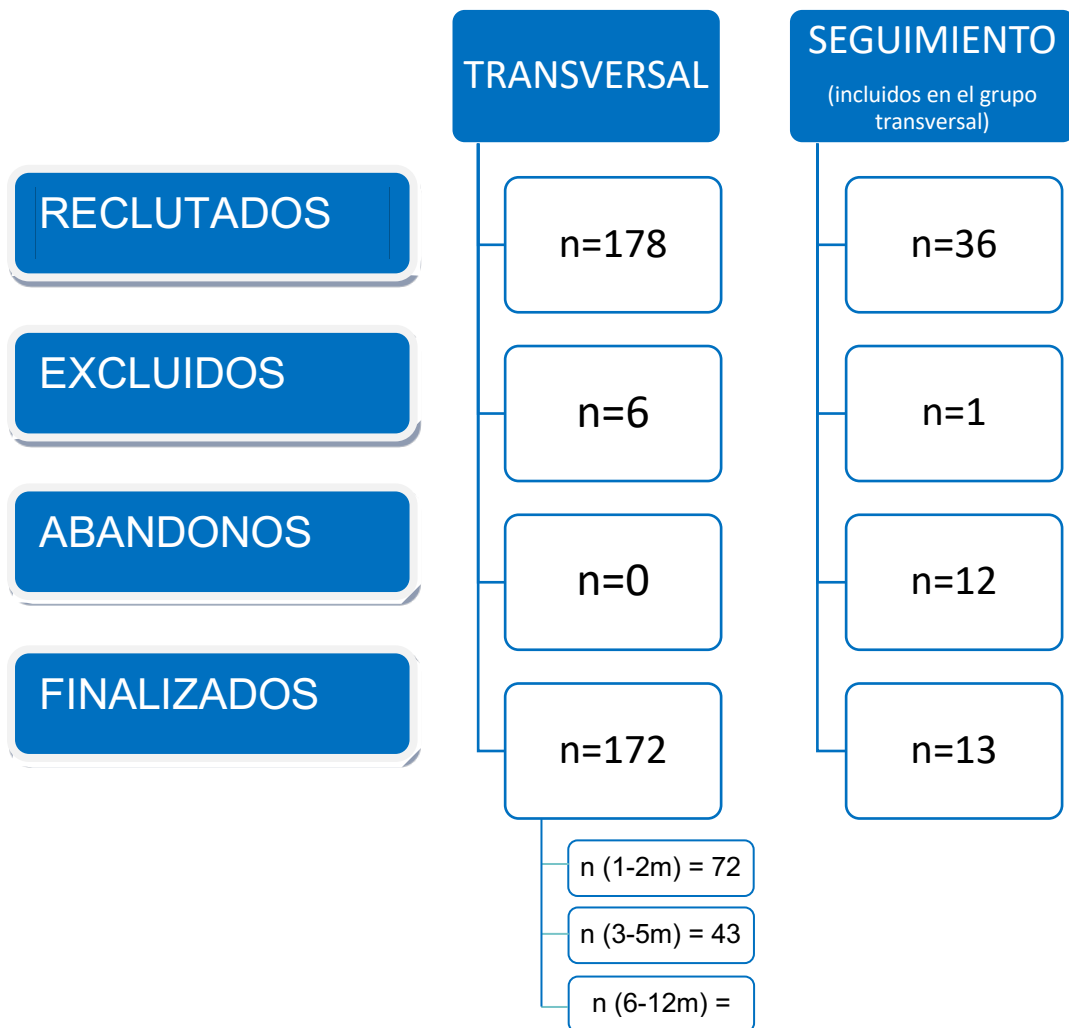
A todos los participantes se les facilitaba una hoja de información (Anexo 2) para valorar si aceptaban participar en el estudio de forma voluntaria, y tras su confirmación se procedió a firmar la hoja de consentimiento informado (Anexo 1) con el fin de hacer constar que participaban en el estudio libremente, habiendo sido informados, comprendido lo expuesto en la hoja de información y sabiendo del anonimato de los datos recogidos en el cuestionario y en la hoja de recogida de datos (Anexo 3 y Anexo 4).

Los investigadores se comprometieron a guardar secreto profesional y la máxima confidencialidad sobre la información y datos de carácter personal a los que se ha tenido acceso en virtud del art. 10 de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, del art. 16 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del art. 23 de la Ley 1/2003, de 28 de Enero, de derechos e información al paciente de la Comunidad Valenciana.

6. RESULTADOS

Se reclutaron 178 pacientes, de los cuales se incluyeron 36 pacientes (de 1 mes de edad) en el grupo de seguimiento. En el estudio transversal 6 pacientes fueron excluidos por un diagnóstico previo de APLV, mientras que, en el grupo de seguimiento 1 paciente desarrolló APLV durante el estudio, por lo que también fue excluido. En el grupo de seguimiento hubo un abandono, por lo que los excluidos totales fueron 3 pacientes. Así pues, en total, en el grupo transversal finalizaron 172 pacientes (72 pacientes en el rango 1-2 meses, 43 pacientes en el rango 3-5 meses, 57 pacientes en el rango 6-12 meses), mientras en el grupo de seguimiento, realizaron el segundo cuestionario 33 y el tercer cuestionario 13.

Figura 9: Diagrama de flujo de los participantes y excluidos del estudio.



Todos los test CoMiSS de los pacientes, así como el tipo de alimentación, el sexo y la fecha de recogida fueron transcritos a una base de datos en Excel, donde se cambiaron los valores de las heces duras tipo Bristol 3 por 4 puntos y las heces blandas para CoMiSS 2 (puntuando 2 puntos), para CoMiSS 3 (puntuando 3 puntos) y para CoMiSS 4 (puntuando 4 puntos). También se creó CoMiSS 5, en el que se usaron la puntuación de heces según la escala Bristol, se eliminaron los síntomas respiratorios y se añadieron 2 puntos si existía hematoquecia y 1 punto si existía anorexia.

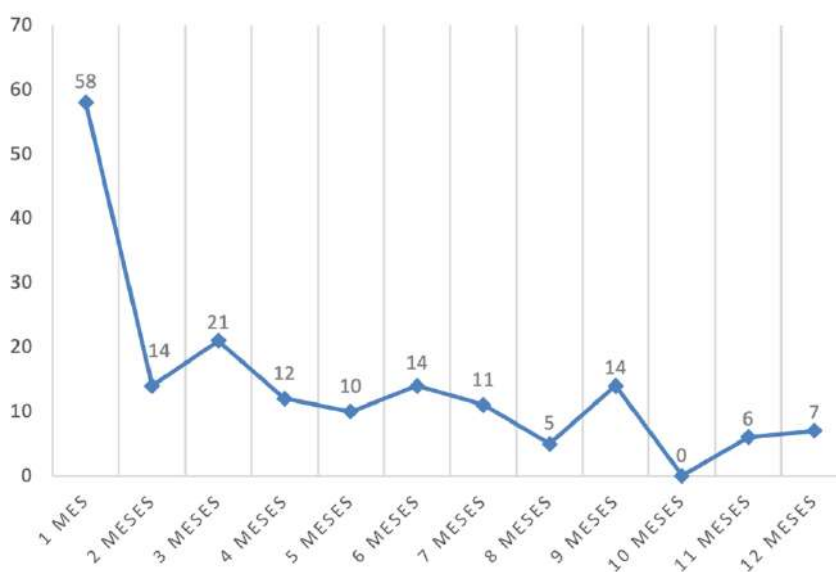
6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Figura 10: Distribución según sexo.

SEXO	PACIENTES
FEMENINO	77
MASCULINO	95

La distribución muestral en cuanto al sexo fue heterogénea, siendo el 44,7% mujeres y el 55,2% hombres.

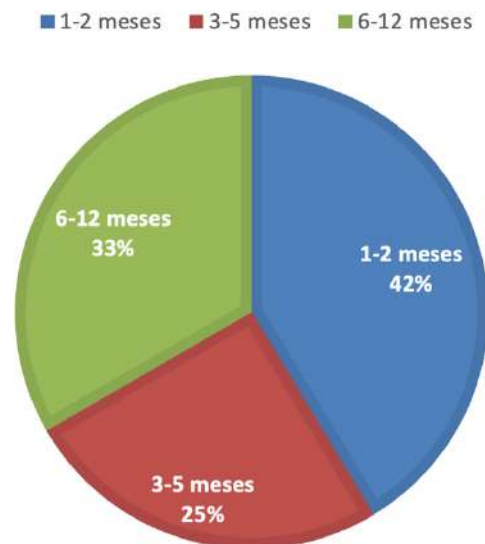
Figura 11: Distribución de los pacientes por meses de edad.



El número más alto de la muestra corresponde a los pacientes de 1 mes, siendo el 33,7% del total, y de éstos, el 20,93% de la muestra corresponde a los niños seleccionados para el seguimiento.

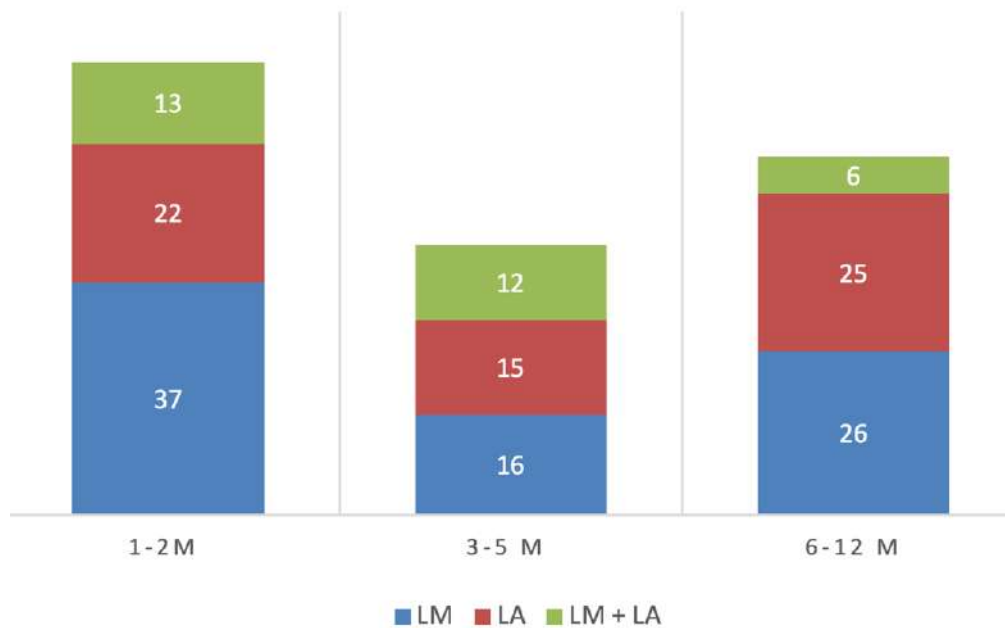
Para el resto de las edades encontramos los siguientes porcentajes: un 8,12% de 2 meses, un 12,2% de 3 meses, un 6,97% de 4 meses, un 5,81% de 5 meses, un 8,13% de 6 meses, un 6,39% de 7 meses, un 2,9% de 8 meses, un 8,13% de 9 meses, un 0% de 10 meses, un 3,48% de 11 meses y un 4,06% de 12 meses.

Figura 12: Número de pacientes por tramos de edad.



Se han agrupado los pacientes por tres tramos de edad (figura 12), los cuales tienen entre sí similares características alimentarias y de desarrollo, facilitando así su estudio. Encontramos el tramo de 1-2 meses que supone el 41,86% de la muestra, siendo el mayoritario al incluir pacientes destinados al seguimiento y pacientes destinados al estudio transversal. Seguidamente se encuentra el tramo de 3 a 5 meses que supone el 25,58% de la muestra. Por último, el grupo de 6 a 12 meses recluta al 33,72% de la muestra total.

Figura 13: Distribución de los pacientes según rangos de edad y tipo de alimentación.

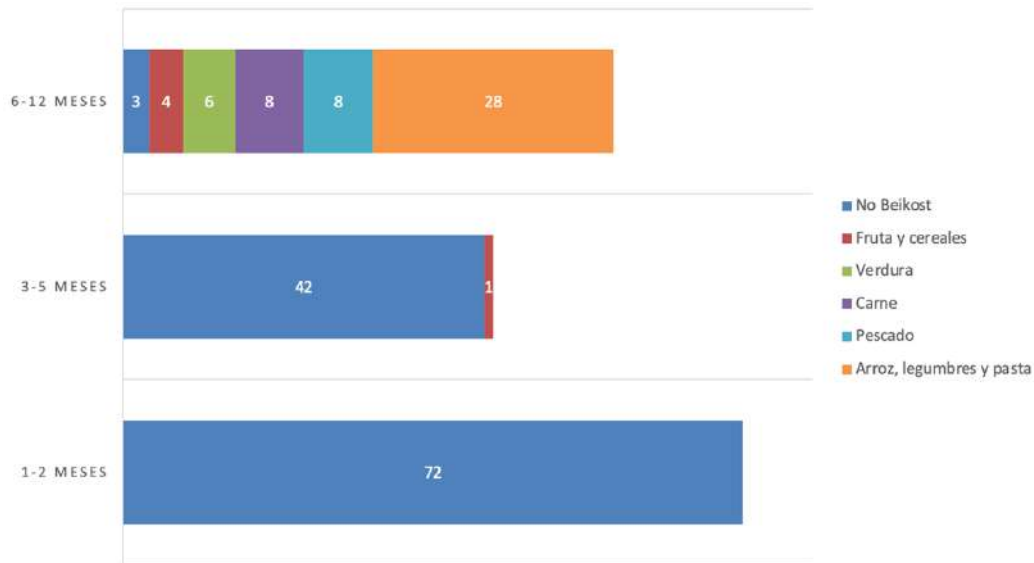


En el rango de edad de 1 a 2 meses encontramos 72 pacientes, de los cuales el 51,3 % tienen lactancia materna exclusiva, el 30,5% lactancia artificial y el resto mixta.

En el rango de edad de 3 a 5 meses encontramos 43 pacientes, de los cuales el 37,2% tienen lactancia materna, 39,5 % lactancia artificial y el resto mixta. Por último, en el rango de 6 a 12 meses se incluye Beikost, y en él, el 45,6% tienen lactancia materna, el 43,8% lactancia artificial y el resto mixta.

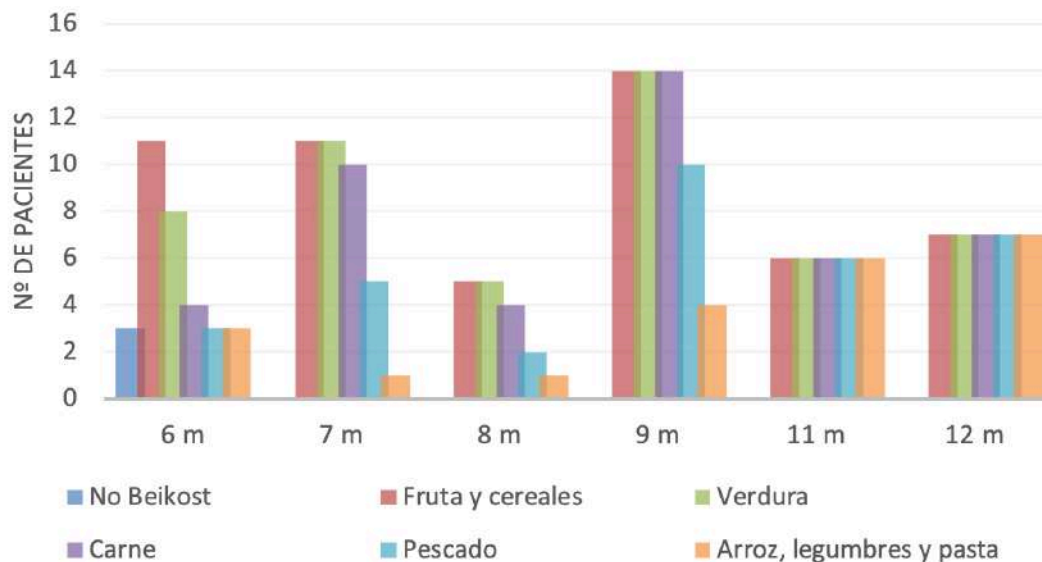
La edad promedio de la muestra es de 4,22 meses, siendo el grupo de edad de 1-2 meses el que cuenta con más pacientes (41,8% del total).

Figura 14: Tramos de edad y tipo de Beikost.



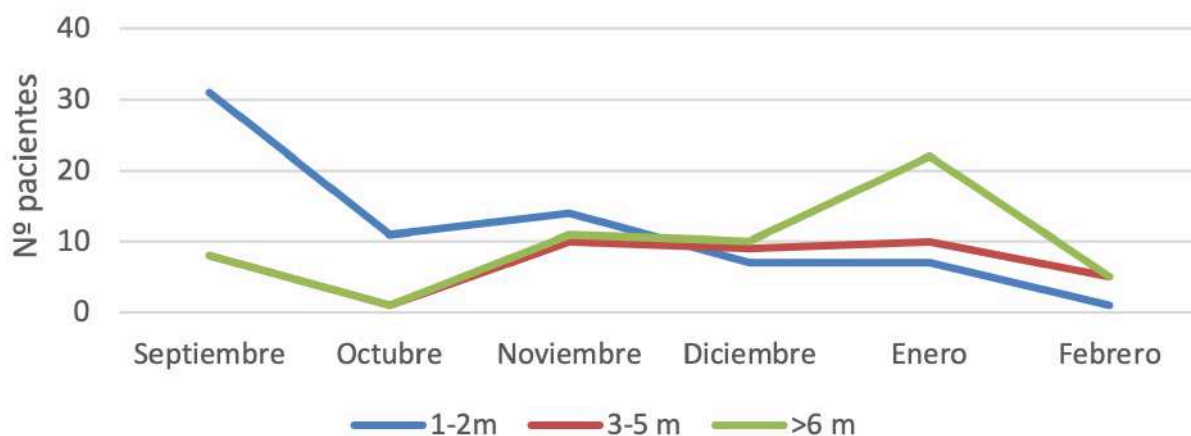
En el tramo de 1 a 2 meses ningún paciente había iniciado la alimentación complementaria, en el tramo de 3 a 5 meses sólo un niño había introducido fruta y cereales en su alimentación. En el tramo de seis a doce meses encontramos que un 5,2% aún no había iniciado el Beikost, mientras que el 49,1% había añadido fruta, cereales, verdura, carne, pescado, arroz, legumbres y pasta.

Figura 15: Análisis del tipo de Beikost en el tramo de más de 6 meses.



Observamos en la figura 15 que los 3 niños que no habían iniciado la alimentación complementaria tienen 6 meses, por lo que a partir de esa edad todos habían incluido ya algún tipo de alimento. A los 6, 7 y 8 meses encontramos mucha variabilidad entre los alimentos que habían añadido cada niño, en cambio a partir de los 9 meses el 85,18% había añadido fruta, cereales, verdura, carne, pescado, arroz, legumbres y pasta.

Figura 16: Fechas de recogida y número de pacientes.

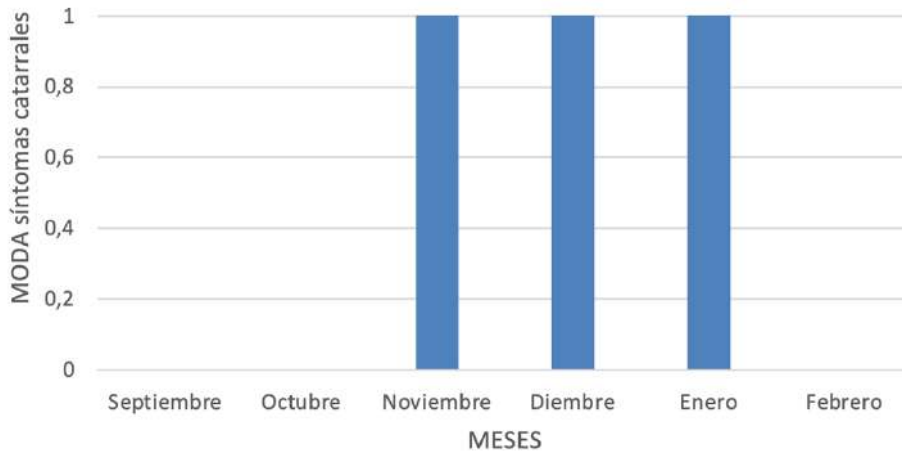


Con relación a la fecha de recogida (figura 16), el grupo de seguimiento fue recogido entre septiembre (el 69,44%) y octubre (el 30,55%).

Si contabilizamos el grupo de seguimiento junto con el del transversal, el total nos dará por meses: un 27,32% en septiembre, un 7,55% en octubre, un 20,34% en noviembre, un 15,69% en diciembre, un 22,67% en enero y un 6,29% en febrero.

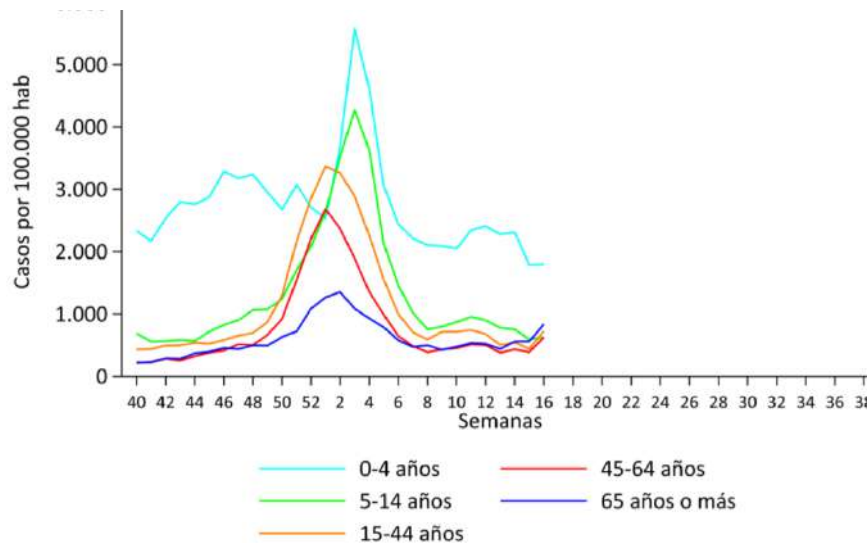
Encontramos, por lo tanto, el mayor número de pacientes en septiembre y enero, por el contrario, un menor número de pacientes en febrero y octubre.

Figura 17: Moda de los síntomas catarrales según mes de recogida.



Como representa la figura 17, la moda en los síntomas respiratorios asciende en los meses de noviembre, diciembre y enero.

Figura 18: Tasas de incidencia semanal de IRAs y nº de detecciones SARS-CoV-2 y gripe.



La tendencia de síntomas respiratorios obtenidos comparados con la tasa de incidencia semanal de IRAs española se correlaciona, obteniendo mayores puntuaciones en Noviembre, Diciembre y Enero, donde encontramos un pico de IRAs, como representa la figura 18.

6.2. COMISS ORIGINAL

Figura 19: Resultados para CoMiSS 0 según sexo.

SEXO	N	MEDIA	MEDIANA	DESV. ESTÁNDAR	Vmin	Vmax
FEMENINO	77	6,36	6,0	3,55	0	17
MASCULINO	95	6,81	7,00	2,81	0	15

Los valores medios para CoMiSS 0 son similares entre hombres y mujeres, teniendo una media de 6,36 en las mujeres y una media de 6,81 en los hombres, encontramos en las niñas el valor máximo de 17, siendo en niños 15 el valor máximo.

Figura 20: Resultados para CoMiSS 0 según tramos de edad.

TRAMO	N	MEDIA	MEDIANA	DESV. ESTÁNDAR	Vmin	Vmax
1-2 meses	72	7,75	8,00	2,837	0	17
3- 5 meses	43	7,14	6,0	2,455	2	14
6-12 meses	57	4,77	5,00	3,246	0	12

Valorando las puntuaciones obtenidas de los pacientes en la prueba CoMiSS (figura 20), apreciamos que el resultado en el tramo de edad 1-2 meses tiene una media de 7,75, con un valor mínimo de 0 y un valor máximo de 17. En el tramo de 3-5 meses la media es de 7,14, disminuyendo ligeramente, siendo el valor máximo 2 y el mínimo 14. En el último tramo de 6-12 meses la media desciende a 4,77, encontrando valores mínimos de 0 y máximos de 12.

Figura 21: Resultados para CoMiSS 0 según tipos de lactancia.

LACTANCIA	N	MEDIA	MEDIANA	DESV. ESTÁNDAR	Vmin	Vmax
LM	79	6,65	7,00	2,97	0	14
LA	62	6,32	6,00	3,44	0	15
LM+LA	31	7,10	6,00	3,10	2	17

Evaluando los diferentes tipos de lactancia encontramos que la media del CoMiSS de lactancia materna y lactancia artificial es muy semejante, 6,65 y 6,32 respectivamente, aunque la mediana en lactancia materna asciende 7. En cambio, la lactancia mixta tiene una media ligeramente más elevada siendo esta de 7,10.

Figura 22: Resultados de los valores para el ítem heces y regurgitaciones en cada tipo de lactancia.

ÍTEM	LACTANCIA	N	MEDIA	MEDIANA	DE
HECES	LM	79	4,13	4,00	1,90
	LA	62	3,32	4,00	1,772
	LM+LA	31	4,00	4,00	1,366
REGURGITACION	LM	79	0,49	0,00	0,782
	LA	62	0,85	0,00	1,353
	LM+LA	31	0,68	0,00	1,22

Profundizando en las diferencias entre lactancias como encontramos recogido en la figura 22, se ha valorado el ítem heces, dónde la media es más alta en lactancia materna y lactancia mixta, con 4,13 y 4 puntos respectivamente. Por el contrario, la lactancia artificial tiene una menor media de 3,32. Respecto al ítem regurgitación, la media más baja es en la lactancia materna con 0,49, en lactancia artificial asciende a 0,85.

Figura 23: Resultados por parámetros valorados y tramos de edad.

TRAMOS	PARÁMETROS	MEDIA	MEDIANA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	Vmin	Vmax
1-2 meses n= 72	Llanto	1,64	1,656	1,00	0	6
	Regurgitaciones	0,71	0,00	1,067	0	5
	Heces	4,53	4,00	1,342	0	6
	St. cutáneos	0,34	0,00	1,041	0	6
	St. respiratorios	0,5	0,00	0,53	0	2
3-5 meses n= 43	Llanto	0,88	1,00	1,313	0	5
	Regurgitaciones	0,95	0,00	1,362	0	4
	Heces	4,37	4,00	1,092	0	6
	St. cutáneos	0,19	0,00	0,45	0	2
	St. respiratorios	0,74	1,00	0,759	0	3
6-12 meses n= 57	Llanto	0,70	0,00	1,224	0	5
	Regurgitaciones	0,37	0,00	0,85	0	4
	Heces	2,49	4,00	2,010	0	6
	St. cutáneos	0,47	0,00	1,054	0	6
	St. respiratorios	0,74	1,00	0,642	0	2

Estudiando los 5 síntomas evaluados, apreciamos que la media de llanto va disminuyendo conforme aumenta la edad, también encontramos una media más alta de regurgitaciones en el grupo de 3 a 5 meses.

Las heces van disminuyendo de puntuación conforme avanzamos en los grupos de edad, encontrando una media de 4,53 en el grupo de 1-2 meses, 4,37 en el grupo de 3-5 meses y 2,49 en el grupo de 6-12 meses. Los síntomas cutáneos tienen una media baja para los tres rangos de edad, siendo el mayor entre los 6 y 12 meses con una media de 0,47. En relación con los síntomas respiratorios observamos que se asemejan los datos en los dos últimos rangos de edad.

6.2.1. VALOR DIAGNÓSTICO PARA COMMIS ORIGINAL

Para el estudio de la sensibilidad y especificidad de la prueba CoMiSS se añadió una base de datos de un TFG anterior, realizado también en Casa de la Salud, en fechas similares a las recogidas en este estudio, en el mismo rango de edad, en el que buscaron a pacientes que tenían APLV confirmada y se les hizo la prueba de CoMiSS, obteniéndose una base de 28 pacientes.

Para calcular estos parámetros se revisó la historia clínica de los pacientes del estudio transversal que habían obtenido más de nueve puntos en el CoMiSS 0, y se objetivó que de esos 46 pacientes sólo 3 habían sido diagnosticados con APLV.

Como se ve representado en la figura 24, la población total son 200 pacientes, de los cuales 32 tienen APLV, sólo 17 de ellos darían un verdadero positivo, poniendo el **punto de corte en más de 9 puntos**, 15 de ellos darían un falso negativo. De la misma manera, de los 168 niños sanos 43 darán un falso positivo al tener puntuaciones mayores de 9 en CoMiSS pero sin tener una APLV.

Figura 24: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 0 con corte en 9 puntos.

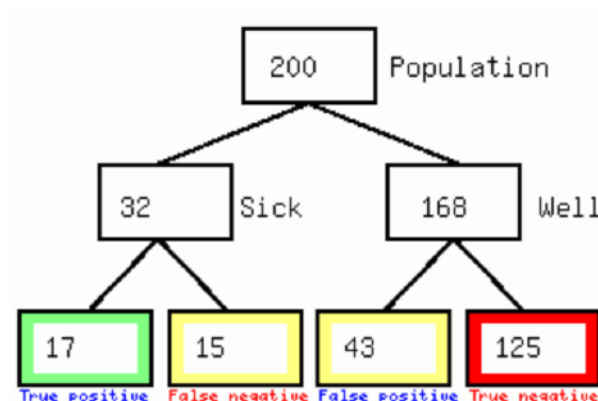
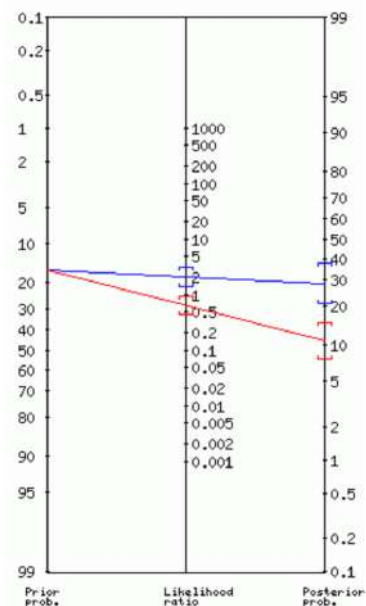


Figura 25: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 0.

PREVALENCIA	0,160	16%
SENSIBILIDAD	0,531	53,1%
ESPECÍFICIDAD	0,744	74,4%
VPP	2,08	20,8%
VPN	6,3	63%



Como recoge la figura 25, la sensibilidad de la prueba CoMiSS 0 con el punto de corte en 9, tiene una sensibilidad de 53,1% y una especificidad del 74,4%.

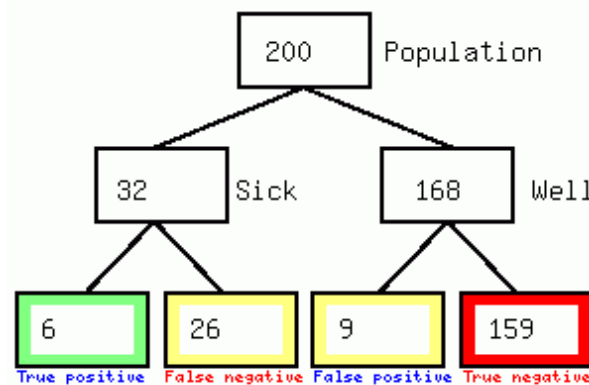
La prueba positiva tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 2,08, con un intervalo de confianza del 95% (1,37 - 3,14), el Odds Ratio es de 28%, con un intervalo de confianza del 95% (21% - 37%). De manera que, 1 de cada 3,5 pacientes con prueba positiva están enfermos.

La prueba negativa tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 0,63, con intervalo de confianza del 95% (0,43 – 0,92), el Odds Ratio es de 11%, con un intervalo de confianza del 95% (8% - 15%). De forma que, 1 de cada 1,1 pacientes con prueba negativa están sanos.

Con el fin de estudiar el punto de corte seleccionado, se realiza la misma prueba de especificidad y sensibilidad poniendo este **límite en 12 puntos**, que es el punto de corte usado actualmente. Se revisó del estudio transversal las historias clínicas de los niños con puntuaciones mayores de 12 y se observó que ninguno padecía APLV, a su vez, se revisó la base de datos añadida, en la que 28 pacientes con APLV confirmada sólo traspasaban ese límite seis niños.

Como se objetiva en la figura 26, de los 32 pacientes con APLV, sólo 6 serían correctamente clasificados como verdadero positivo, ya que 26 darían un falso negativo, aunque el número de falsos positivos desciende en gran número.

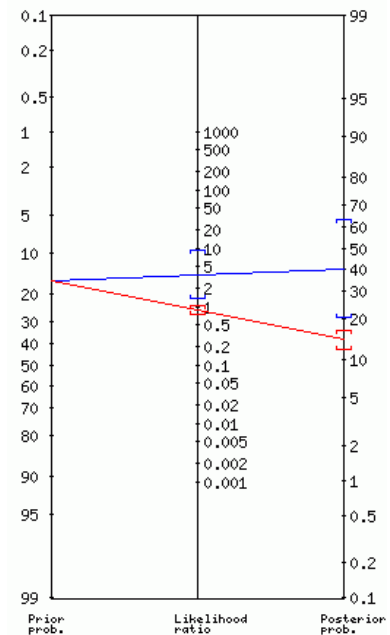
Figura 26: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 0 con corte en 12 puntos.



Como recoge la figura 27, la sensibilidad de la prueba CoMiSS 0 con el punto de corte en 9, tiene una sensibilidad de 18,8% y una especificidad del 94,6%.

Figura 27: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 0.

PREVALENCIA	0,160	16%
SENSIBILIDAD	0,188	18,8%
ESPECÍFICIDAD	0,946	94,6%
VPP	3,50	35%
VPN	0,86	86%



La prueba positiva tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 3,50, con un intervalo de confianza del 95% (1,34 – 9,15), el Odds Ratio es de 40%, con un intervalo de confianza del 95% (20% - 64%). De manera que, 1 de cada 2,5 pacientes con prueba positiva están enfermos.

La prueba negativa tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 0,86, con intervalo de confianza del 95% (0,71 – 1,02), el Odds Ratio es de 14%, con un intervalo de confianza del 95% (12% - 16%). De forma que, 1 de cada 1,2 pacientes con prueba negativa están sanos.

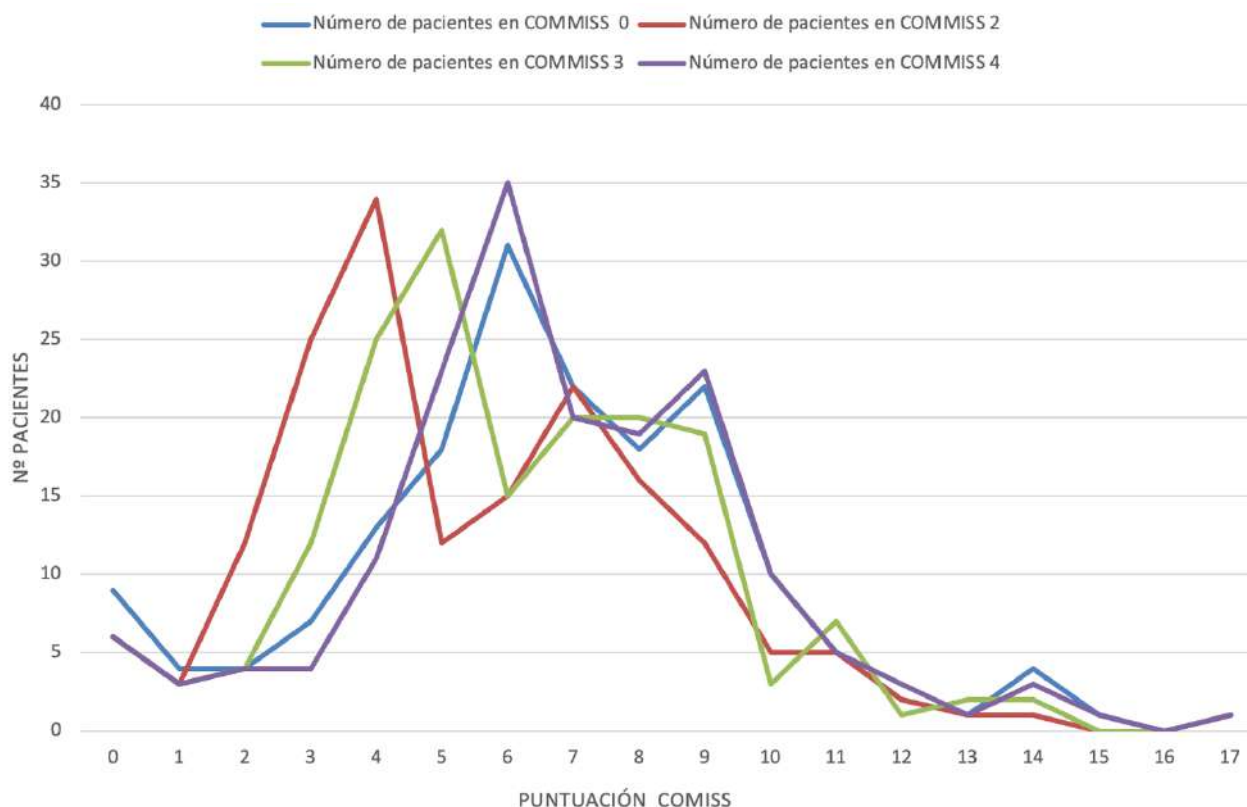
Figura 28: Comparativa sensibilidad y especificidad según punto de corte establecido.

	Punto de corte 9	Punto de corte 12
SENSIBILIDAD	53,1%	18,8%
ESPECIFICIDAD	74,4%	94,6%

Por lo tanto, tal y como se representa en la figura 28, la diferencia entre los dos puntos de corte es notable, teniendo una sensibilidad muy baja en el CoMiSS con el punto de corte actual.

6.3. RESULTADOS COMISS NUEVOS

Figura 29: Número de pacientes con las diferentes puntuaciones según COMISS aplicado.



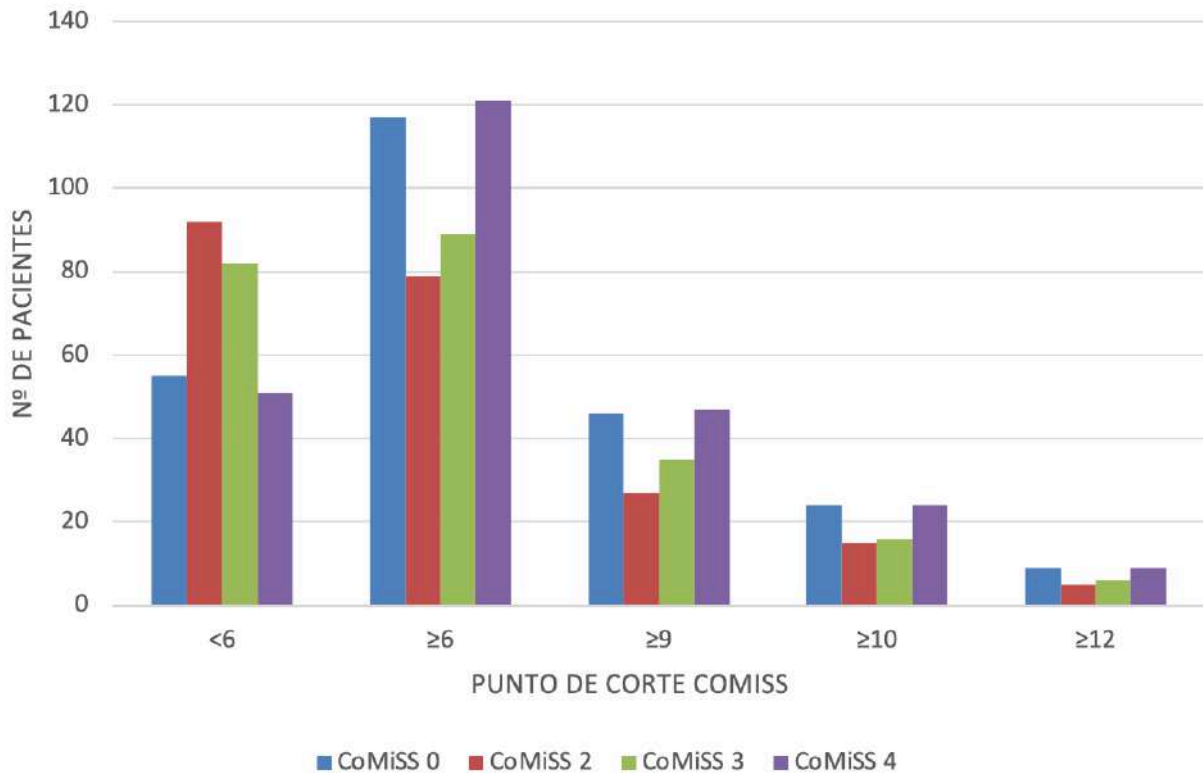
En la figura 29 se muestran las diferentes puntuaciones obtenidas y la prevalencia de pacientes para cada puntuación en el CoMiSS Original, CoMiSS 2, CoMiSS 3 y CoMiSS 4. El grueso de puntuaciones de todos los CoMiSS se encuentra entre 3 y 7 puntos.

En color azul se representa las puntuaciones en el CoMiSS original, en color rojo se representan las puntuaciones del CoMiSS 2 que descienden una media de dos puntos respecto al CoMiSS original, siendo el descenso más notable en las puntuaciones de menos de nueve puntos.

En color verde se representan las puntuaciones en el CoMiSS 3, que comparadas con el CoMiSS original descienden un punto de media, siendo más notable en puntuaciones menores de 9.

En color morado se representa el CoMiSS 4, que se mantiene muy similar al CoMiSS original, aunque asciende ligeramente las cifras en algunas puntuaciones.

Figura 30: Número de pacientes por puntuación CoMiSS y tipo de CoMiSS.



La mayoría de los pacientes del CoMiSS 0 y 4 tienen puntuaciones de más de seis puntos. Mientras que en el CoMiSS 2 y 3 los CoMiSS con puntuación menores de 6 empiezan a adquirir importancia sobre todo en el CoMiSS 2. En las puntuaciones altas, no hay diferencias entre los distintos CoMiSS.

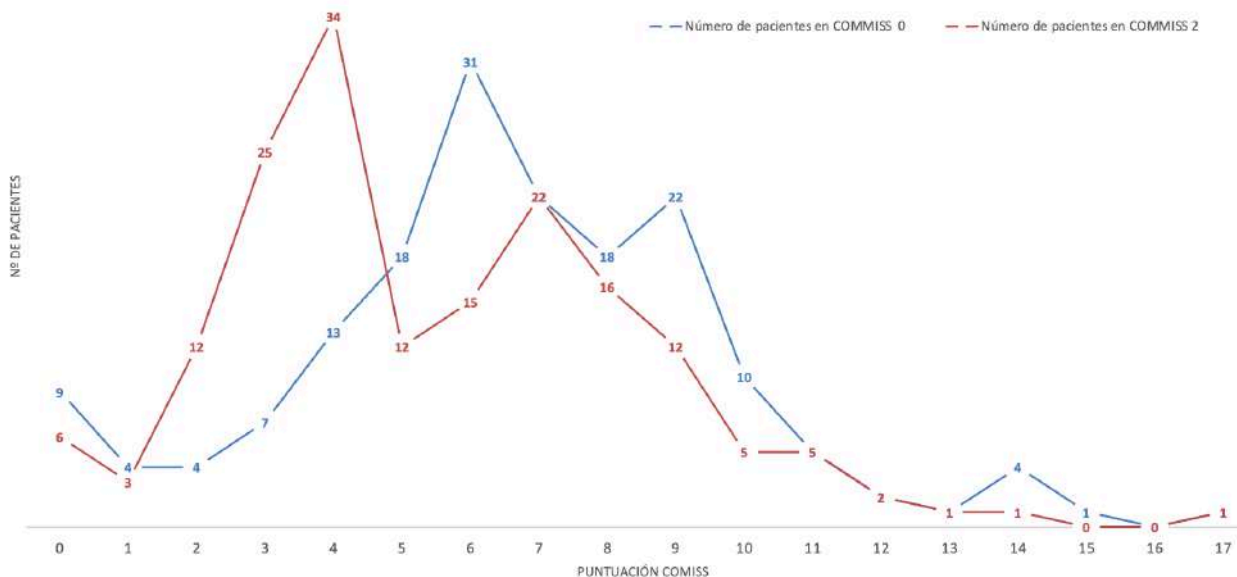
El nuevo CoMiSS que más se asemeja al CoMiSS original es el cuatro. En cuanto al punto de corte, llama la atención el grupo de puntuaciones > 9 y ≥10, que con solo un punto de diferencia, se discrimina un gran número de pacientes.

6.3.1. COMISS 2

Figura 31: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 2. En azul las puntuaciones del COMISS original y en rojo las puntuaciones en COMISS 2 que se mantienen iguales.

COMISS2		← COMIS 0 →	→ COMISS 2	
		0 (n=9)	0 (n=6)	4 (n=3)
		1 (n=4)	1 (n=3)	5 (n=1)
		2 (n=4)	2 (n=4)	
		3 (n=7)	3(n=7)	
2(n=8)	3(n=1)	4 (n=13)	4(n=3)	8(n=1)
	3(n=17)	5(n=18)	5(n=1)	
	4(n=27)	6(n=31)	6(n=4)	
3(n=1)	5(n=9)	7(n=22)	7(n=11)	8(n=1)
4(n=1)	6(n=11)	8(n=18)	8(n=6)	
5(n=1)	7(n=10)	9(n=22)	9(n=11)	
	8(n=8)	10(n=10)	10(n=2)	
	9(n=1)	11(n=5)	11(n=4)	
		12(n=2)	12(n=2)	
	11(n=1)	13(n=1)		
10(n=1)	12(n=2)	14(n=4)	14(n=1)	
	13(n=1)	15(n=1)		
		17 (n=1)	17(n=1)	

COMISS 0 VS COMISS 2



Observamos en la figura 31 como se modifica la escala de COMISS según se utilice la escala Bristol para las heces (CoMiSS original) o la escala de BITTS (CoMiSS 2). Para COMISS 2 en la escala BITTS se modifica la puntuación de las heces; las heces Bristol tipo 3 (que valían cero puntos) pasan a valer 4 puntos (igual que las tipo 1 y 2) y las heces Bristol tipo 6 pasan a valer como las heces Bristol tipo 5 (2 puntos).

En el CoMiSS original 9 niños obtuvieron una puntuación de 0, de esos 9 niños al cambiarlo a CoMiSS 2 seis mantuvieron una puntuación de 0 y tres subieron a 4 puntos. En el CoMiSS original 4 niños obtuvieron una puntuación de 1, de esos 4 niños al cambiarlo a CoMiSS 2 tres mantuvieron una puntuación de 1 y subieron a 4 puntos. El resto de las puntuaciones tienen una tendencia a descender dos puntos en CoMiSS 2 respecto a CoMiSS 0, sobre todo en las puntuaciones de 2 a 6. Sólo seis niños obtuvieron una puntuación más alta en CoMiSS 2 que en CoMiSS 0, y de estos, sólo 2 de ellos obtuvieron >6 (con una puntuación de 8).

Para evaluar el valor diagnóstico del CoMiSS 2, usamos como en el CoMiSS original una base de datos con 28 pacientes con APLV y sus respectivas puntuaciones en CoMiSS 2, poniéndose como punto de corte una puntuación mayor de 9. Como se refleja en la figura 32, encontramos que de los 31 pacientes con APLV, 15 darían positivo en la prueba, siendo verdaderos positivos, pero 16 darían negativo, siendo falsos negativos. Dentro de los sanos 24 darían positivo, siendo estos falsos positivos.

Figura 32: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 2.

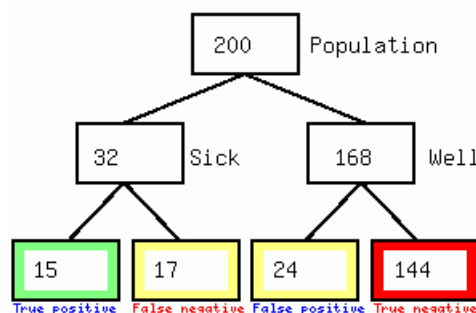
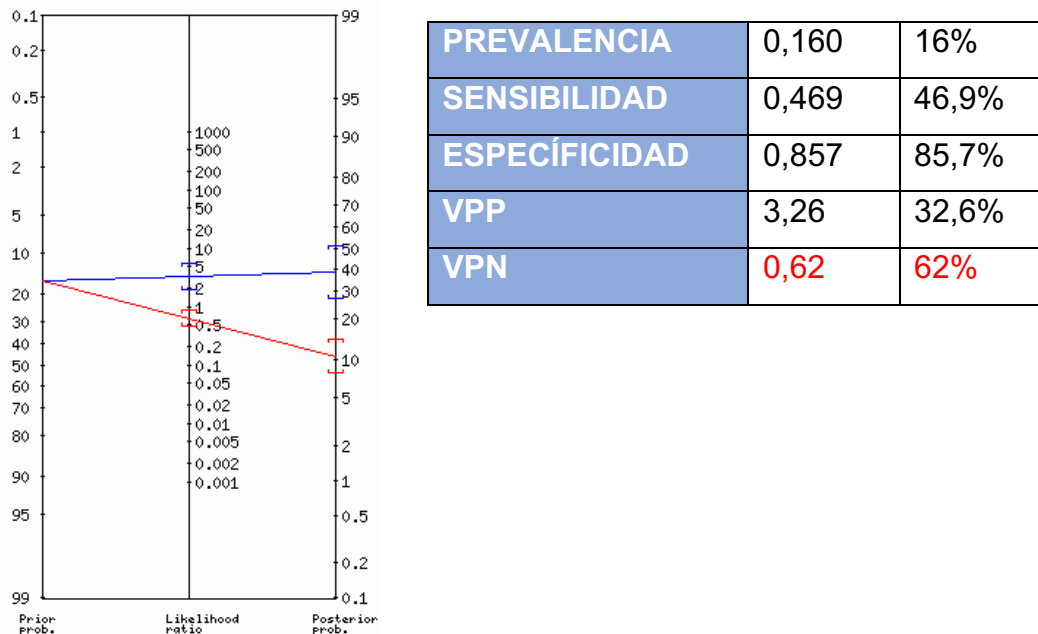


Figura 33: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 2.



Como recoge la figura 33, la sensibilidad y especificidad de la prueba CoMiSS 2 con el punto de corte en 9, tiene una sensibilidad de 46,9% y una especificidad del 85,7%.

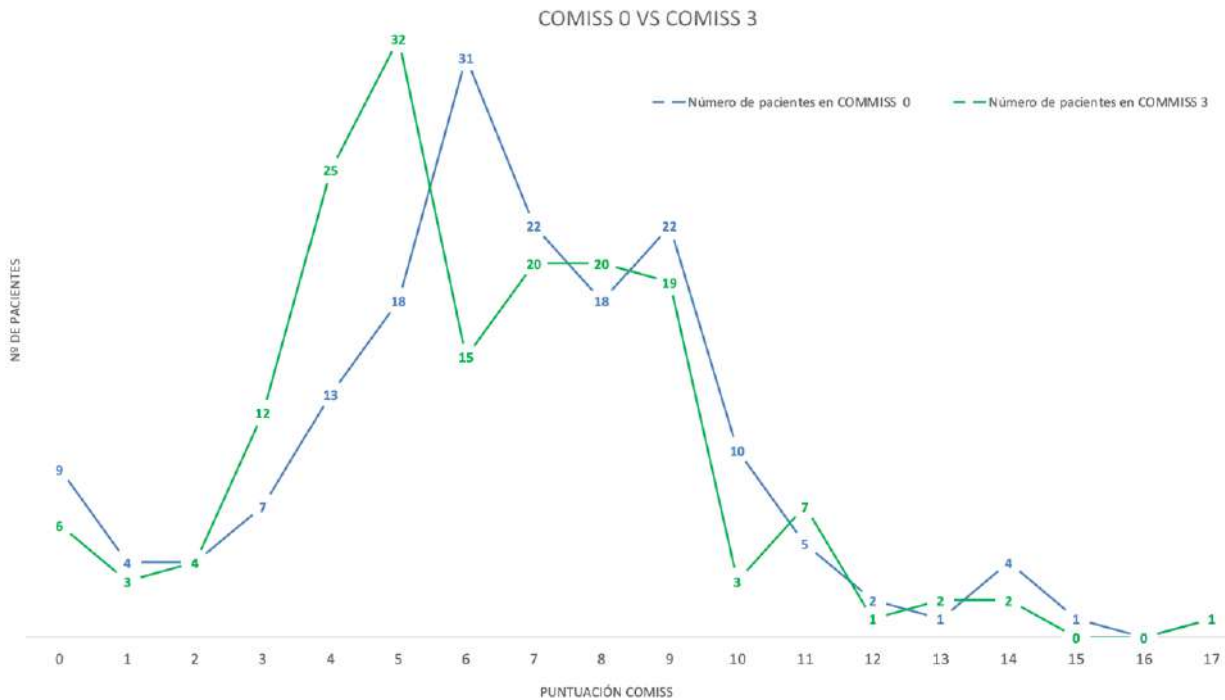
La prueba positiva tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 3,28, con un intervalo de confianza del 95% (1,95 – 5,53), el Odds Ratio es de 38%, con un intervalo de confianza del 95% (27% - 51%). De manera que, 1 de cada 2,6 pacientes con prueba positiva están enfermos.

La prueba negativa tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 0,62, con un intervalo de confianza del 95% (0,45 – 0,86), el Odds Ratio es de 11%, con un intervalo de confianza del 95% (8% - 14%). De forma que, 1 de cada 1,1 pacientes con prueba negativa están sanos.

6.3.2. COMISS 3

Figura 34: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 3.

COMISS 3		COMISS 0	COMISS 3	COMISS 3	
		0 (N=9)	0 (n=6)	4 (n=3)	
		1 (n=4)	1 (n=3)	5 (n=1)	
		2 (n=4)	2 (n=4)		
		3 (n=7)	3(n=4)	4(n=3)	
	3(n=8)	4 (n=13)	4(n=1)	5(n=3)	8(n=1)
	4(n=17)	5(n=18)		6(n=1)	
	5(n=27)	6(n=31)	6(n=4)		
4(n=1)	6(n=9)	7(n=22)	7(n=9)	8(n=1)	
5(n=1)	7(n=11)	8(n=18)	8(n=6)		
6(n=1)	8(n=10)	9(n=22)	9(n=11)		
	9(n=8)	10(n=10)	10(n=2)		
	10(n=1)	11(n=5)	11(n=4)		
	11(n=2)	12(n=2)			
	12(n=1)	13(n=1)			
11(n=1)	13(n=2)	14(n=4)	14(n=1)		
	13(n=1)	15(n=1)			
		17 (n=1)	17(n=1)		



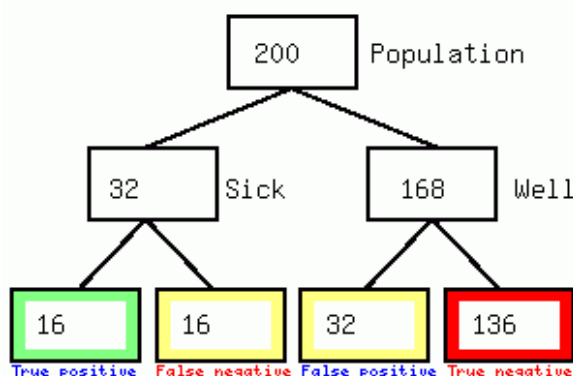
Observamos como se modifica la escala de COMISS según se utilice la escala Bristol para las heces (COMISS original) o la escala de BITTS (COMISS 3). Para COMISS 3 en la escala BITTS se modifica la puntuación de las heces; las heces Bristol tipo 3 (que valían 0 puntos) pasan a valer 4 puntos (igual que las tipo 1 y 2), en las heces Bristol tipo 5 y tipo 6 se calcula una media de puntuación otorgándose una puntuación 3 (en CoMiSS original 2 y 4 puntos respectivamente).

Sólo 13 niños obtuvieron una puntuación más alta en CoMiSS 3 que en CoMiSS 0, y de estos, sólo 4 de ellos obtuvieron >6 (con una puntuación de 8).

De los 8 niños que obtuvieron una puntuación ≥ 10 (puntuación 10(n=8)) en CoMiSS 0 hubieran obtenido <10 (puntuación 9 (n=8)) en CoMiSS 3, y de este modo, considerados sanos por CoMiSS 3. Ningún niño puntuó >10 para CoMiSS 3 teniendo una puntuación <10 en CoMiSS 0.

En relación con el valor diagnóstico del CoMiSS 3, usamos una base de datos con 28 pacientes con APLV y sus respectivas puntuaciones en CoMiSS 3, se pone como punto de corte una puntuación mayor de 9. Como se refleja en la figura 35, encontramos que de los 31 pacientes con APLV, 16 darían positivo en la prueba, siendo verdaderos positivos, pero 17 darían negativo, siendo falsos negativos. Dentro de los sanos 32 darían positivo, siendo estos falsos positivos.

Figura 35: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 3.



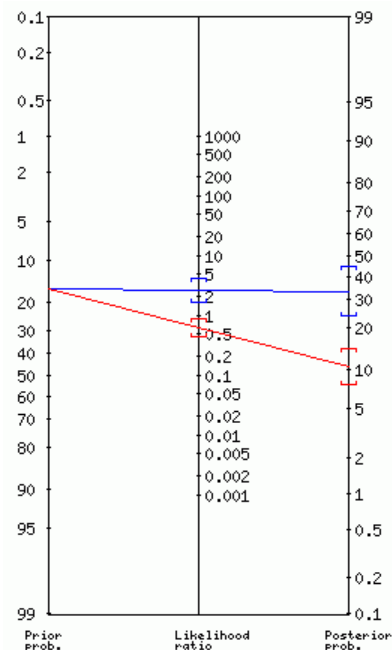
En la figura 36 observamos la sensibilidad y especificidad de la prueba CoMiSS 3 con el punto de corte en 9; encontramos una sensibilidad de 50% y una especificidad del 81%.

La prueba positiva tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 2,62, con un intervalo de confianza del 95% (1,65 – 4,18), el Odds Ratio es de 33%, con un intervalo de confianza del 95% (24% - 44%). De manera que, 1 de cada 3 pacientes con prueba positiva están enfermos.

La prueba negativa tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 0,62, con intervalo de confianza del 95% (0,43 – 0,88), el Odds Ratio es de 11%, con un intervalo de confianza del 95% (8% - 14%). De forma que, 1 de cada 1,1 pacientes con prueba negativa están sanos.

Figura 36: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 3.

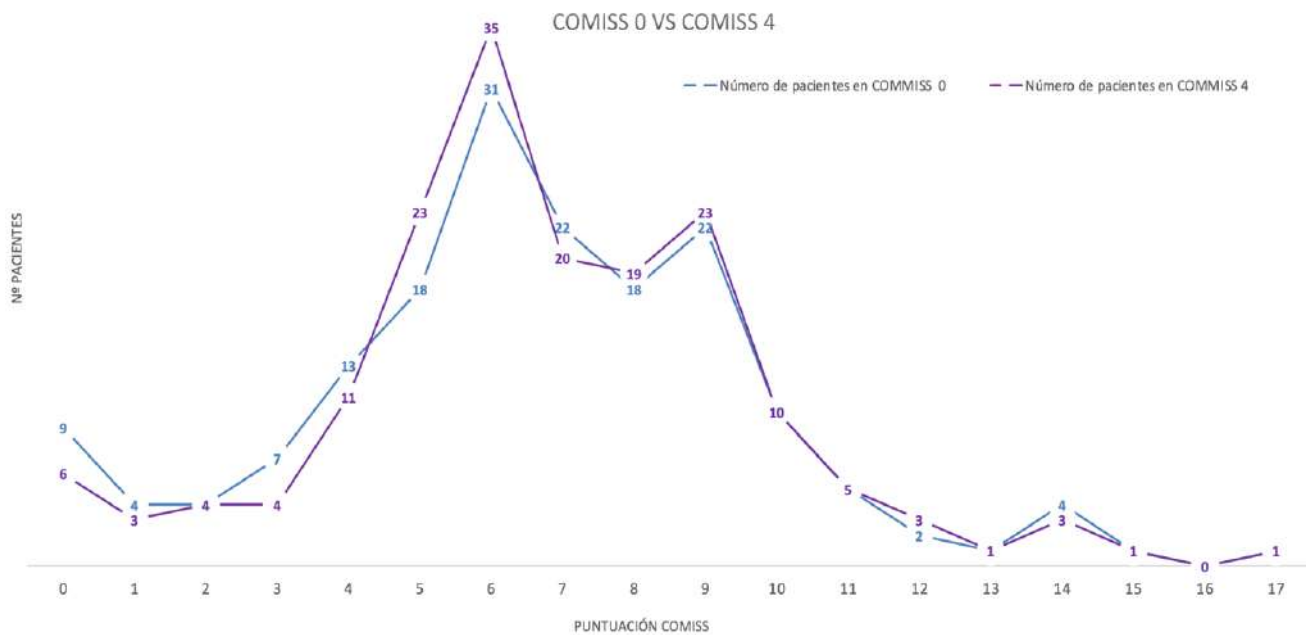
PREVALENCIA	0,160	16%
SENSIBILIDAD	0,50	50%
ESPECÍFICIDAD	0,81	81%
VPP	2,62	26,2%
VPN	0,60	60%



6.3.3. COMISS 4

Figura 37: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 4.

COMISS 4		COMISS 0	COMISS 4			
		0 (N=9)	0 (n=6)	4 (n=3)		
		1 (n=4)	1 (n=3)	5 (n=1)		
		2 (n=4)	2 (n=4)			
		3 (n=7)	3(n=4)	4(n=3)		
		4 (n=13)	4(n=8)	5(n=1)	6(n=3)	8(n=1)
		5(n=18)	5(n=17)	7(n=1)		
		6(n=31)	6(n=31)			
5(n=1)		7(n=22)	7(n=18)	8(n=1)	9(n=2)	
6(n=1)		8(n=18)	8(n=17)			
7(n=1)		9(n=22)	9(n=21)			
		10(n=10)	10(n=10)			
		11(n=5)	11(n=5)			
		12(n=2)	12(n=2)			
		13(n=1)	13(n=1)			
12(n=1)		14(n=4)	14(n=3)			
		15(n=1)	15(n=1)			
		17 (n=1)	17(n=1)			



Observamos como se modifica la escala de COMISS según se utilice la escala Bristol para las heces (COMISS original) o la escala de BITTS (COMISS 4). Para COMISS 4 en la escala BITTS se modifica la puntuación de las heces; las heces Bristol tipo 3 (que valían 0 puntos) pasan a valer 4 puntos (igual que las tipo 1 y 2) y las heces Bristol tipo 5 pasan a valer como las heces Bristol tipo 6 (4 puntos).

Sólo 12 niños obtuvieron una puntuación más alta en CoMiSS 4 que en CoMiSS 0, y de estos, sólo 5 de ellos obtuvieron >6 (con una puntuación de 7,8 y 9).

Ningún niño que obtuvo una puntuación ≥ 10 en COMISS 0 hubieran obtenido < 10 en COMISS 4, y de este modo, considerados sanos por COMISS 4.

Para medir el valor diagnóstico del CoMiSS 4, usamos una base de datos con 28 pacientes con APLV y sus respectivas puntuaciones en CoMiSS 4, poniéndose como punto de corte una puntuación mayor de 9. Tal y como recoge la figura, encontramos que de los 32 pacientes con APLV, 19 darían positivo en la prueba, siendo verdaderos positivos, pero 13 darían negativo, siendo falsos negativos. Dentro de los sanos 44 darían positivo, siendo estos falsos positivos.

Figura 38: Diagrama de la muestra con sus resultados para CoMiSS 4.

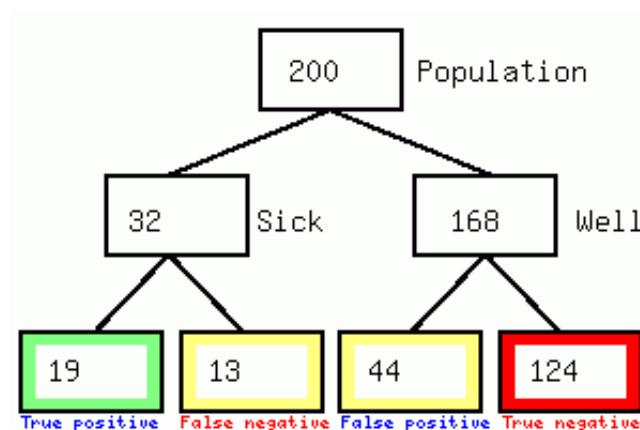
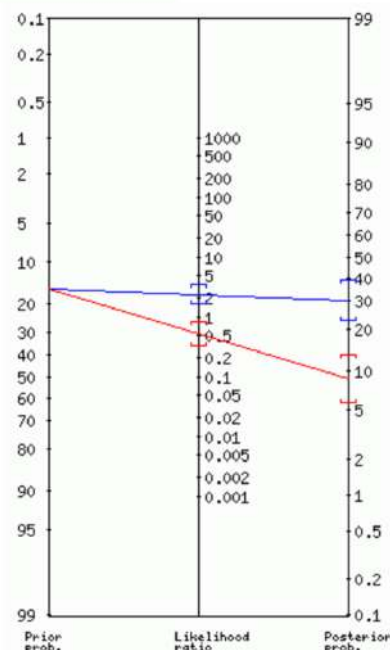


Figura 39: Sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para CoMiSS 4.

PREVALENCIA	0,160	16%
SENSIBILIDAD	0,594	59,4%
ESPECÍFICIDAD	0,738	73,8%
VPP	2,27	22,7%
VPN	0,55	55%



En la figura 39 observamos el valor diagnóstico de la prueba CoMiSS 4 con el punto de corte en 9; encontramos una sensibilidad de 59,4% y una especificidad del 73,8%.

La prueba positiva tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 2,27, con un intervalo de confianza del 95% (1,55 – 3,32), el Odds Ratio es de 30%, con un intervalo de confianza del 95% (23% - 39%). De manera que, 1 de cada 3,3 pacientes con prueba positiva están enfermos.

La prueba negativa tiene un Valor Predictivo Negativo (VPN) de 0,55, con intervalo de confianza del 95% (0,36 – 0,84), el Odds Ratio es de 9%, con un intervalo de confianza del 95% (6% - 11%). De forma que, 1 de cada 1,1 pacientes con prueba negativa está sano.

6.3.4. COMPARATIVA DEL VALOR DIAGNÓSTICO EN NUEVOS COMISS

Figura 40: Valores de sensibilidad y especificidad según CoMiSS usado, con un punto de corte en 9.

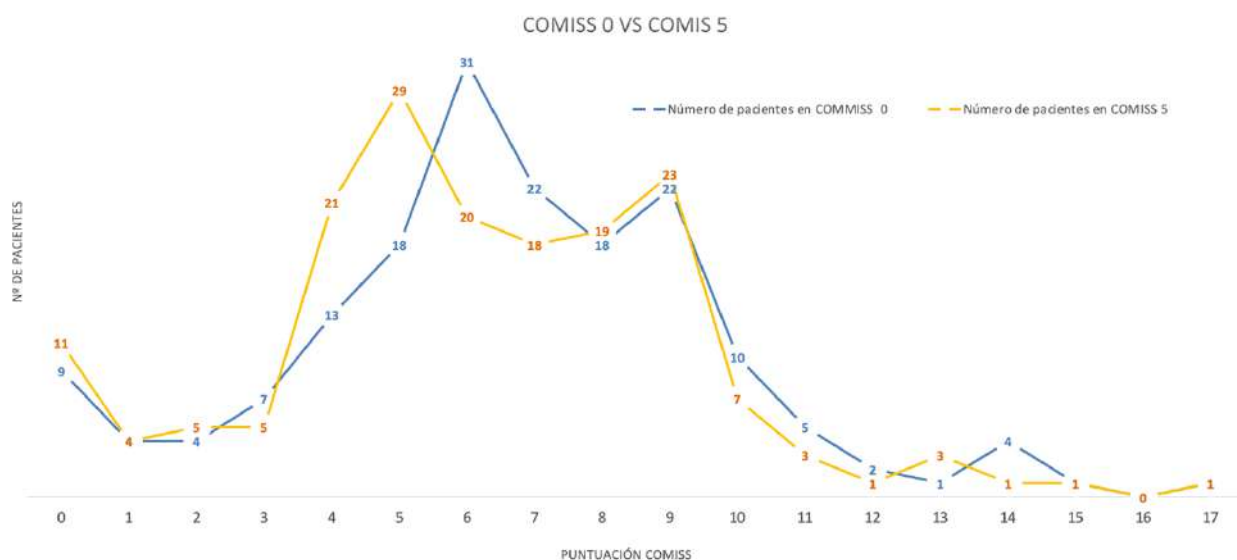
	COMISS 0	COMISS2	COMISS 3	COMISS 4
SENSIBILIDAD	53,1%	46,9%	50%	59,4%
ESPECIFICIDAD	74,4%	85,7%	81%	73,8%

La sensibilidad y especificidad cambia según el CoMiSS que apliquemos como se representa en la figura 40. Encontramos la especificidad más alta en el CoMiSS 2, pero a su vez este tiene la sensibilidad más baja. El CoMiSS 4 tiene la sensibilidad más alta de los cuatro CoMiSS comparados, y aunque la especificidad es del 73,8 %, la más baja de todas, no se lleva casi diferencia con la especificidad del CoMiSS original.

6.3.5. COMISS 5

Figura 41: Número de niños para cada puntuación total en el COMISS clásico y su correspondencia con la puntuación total aplicando el COMISS 5.

COMISS 5		COMISS 0	COMISS 5	COMISS 5	
		0 (N=9)	0 (n=8)	1 (n=1)	
	0 (n=2)	1 (n=4)	1 (n=2)		
0 (n=1)	1(n=1)	2 (n=4)	2 (n=2)		
	2 (n=3)	3 (n=7)	3(n=3)	4(n=1)	
	3(n=2)	4 (n=13)	4(n=9)	5(n=1)	6(n=1)
	4(n=10)	5(n=18)	5(n=7)	6(n=1)	
4(n=1)	5(n=17)	6(n=31)	6(n=10)	7(n=2)	8(n=1)
5(n=4)	6(n=8)	7(n=22)	7(n=7)	8(n=3)	
	7(n=8)	8(n=18)	8(n=9)	9(n=1)	
	8(n=6)	9(n=22)	9(n=16)		
7(n=1)	9(n=5)	10(n=10)	10(n=4)		
9(n=1)	10(n=3)	11(n=5)	11(n=1)		
	11(n=1)	12(n=2)	12(n=1)		
	11(n=1)	13(n=1)			
	13(n=3)	14(n=4)		15(n=1)	
	14(n=1)	15(n=1)			
		17 (n=1)	17(n=1)		



Un total de 7 pacientes presentaron hematoquecia y 22 pacientes presentaron anorexia o rechazo de las tomas, mientras que sólo un paciente presentó ambos parámetros.

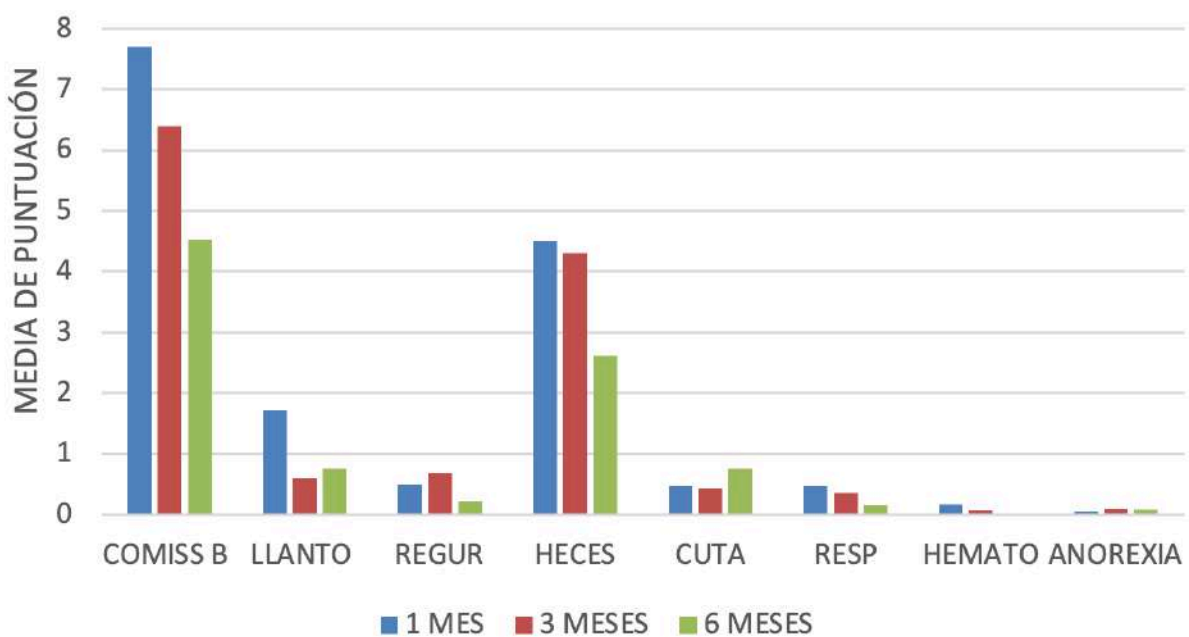
Observamos en la figura 41 cómo se modifica la escala de COMISS según se retira el parámetro de síntomas respiratorio (3 puntos) y se valora en su lugar la presencia de hematoquecia, otorgando 2 puntos y rechazo de las tomas, otorgando 1 punto.

En puntuaciones superiores a 9 se mantiene igual que el CoMiSS 0, en puntuaciones menores, donde se suponen sanos, disminuyen levemente.

6.4. SEGUIMIENTO

El grupo de seguimiento está formado por 36 niños, de los cuales 1 desarrolló APLV y 2 abandonaron el estudio entre el primer cuestionario con 1 mes y el segundo cuestionario a los 3 meses, por lo que el segundo cuestionario se realizó a 33 niños. En el tercer cuestionario abandonaron 10 pacientes, por lo que se realizó a 13 niños el seguimiento completo.

Figura 42: Media de puntuación de los pacientes en seguimiento.



En la figura 42 observamos la comparación las puntuaciones del CoMiSS que se realizó en el grupo de seguimiento. Se objetiva una disminución de los valores llanto, regurgitación, heces, síntomas respiratorios hematoquecia y anorexia. La media de CoMiSS 0 desciende consecuentemente.

7. DISCUSIÓN

La alergia a leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en los lactantes y niños pequeños, afectando a un 2,5% de la población³; debido a la dificultad diagnóstica y la gran prevalencia, es importante investigar el desarrollo de los métodos actuales de screening, como es el cuestionario CoMiSS.

Con el fin de estudiar la eficacia del CoMiSS original se realizó este cuestionario a 172 niños sanos, todos con edades comprendidas entre un 1 mes y 12 meses, en consultas externas del hospital casa de la salud, donde acudían para revisiones rutinarias. Los pacientes se reclutaron desde septiembre del 2021 a febrero del 2022, siendo el primer mes el que mayor muestra se recogió (un 33,7%).

La distribución en cuanto a género tuvo un ligero predominio en niños con un 55,2% de la muestra. Respecto a la alimentación, la lactancia materna ha sido el tipo predominante de lactancia con un 53,48%; si lo estudiamos por rangos de edad, observamos que en el tramo de 1- 2 meses el 51,3 % de los niños tiene lactancia materna exclusiva y el 30,5% lactancia artificial. Este dato se ve intercambiado en el tramo de 3 – 5 meses, donde la lactancia materna desciende a 37,2% y la artificial y mixta ascienden, estos datos de abandono de la lactancia materna ya se habían visto en estudios anteriores realizados en el mismo hospital, donde se encontró un gran abandono en el tercer mes, sobre todo atribuido a la introducción de la lactancia mixta.³⁶

La alimentación complementaria se había iniciado en casi todos los pacientes mayores de 6 meses, en los que progresivamente a su edad iban incluyendo mayor tipo de alimentos.

Según los datos obtenidos con nuestro estudio, 4 de los 172 niños han sido diagnosticados de APLV, suponiendo una prevalencia del 2,32 %, la cual es similar a la prevalencia europea que se sitúa en torno a los 2-6%⁷. Para el cálculo de sensibilidad y especificidad se utilizó una base de datos con pacientes con APLV diagnosticado en el Hospital la salud, de las mismas edades y características, por ello la prevalencia ascendió al 16% en esa muestra conjunta.

7.1. COMISS ORIGINAL

Se recogieron los CoMiSS de los 172 niños obteniéndose para el grupo de 1-2 meses (n=72) la media y desviación estándar los siguientes datos: ítem llanto $1,64 \pm 1$, ítem regurgitaciones $0,71 \pm 1,067$, ítem heces $4,53 \pm 1,34$, ítem síntomas cutáneos $0,34 \pm 1,04$ y ítem síntomas respiratorios $0,5 \pm 0,53$. En el tramo 3-5 meses (n=43) se obtuvieron para los mismos parámetros: ítem llanto $0,88 \pm 1$, ítem regurgitaciones $0,95 \pm 1,32$, ítem heces $4,37 \pm 1,09$, ítem síntomas cutáneos $0,19 \pm 0,45$ y síntomas respiratorios $0,74 \pm 0,75$. Y en el último tramo estos ítems variaron de la diferente manera: ítem llanto $0,70 \pm 1,31$, ítem regurgitaciones $0,37 \pm 0,85$, ítem heces $2,49 \pm 2,01$, ítem síntomas cutáneos $0,47 \pm 1,054$ y síntomas respiratorios $0,74 \pm 0,64$.

Se objetiva que el ítem llanto, regurgitaciones y heces disminuye conforme avanzamos en grupos de edad, ya que el niño a mayor edad, menor llanto y, de la misma manera, las heces van madurando al introducir la alimentación complementaria. Por otro lado, los ítems síntomas cutáneos y respiratorios no están tan relacionados con la edad del paciente y pueden deberse a muchas otras causas, como puede ser la época del año con los virus estacionales ya demostrado en la figura 19, donde se observa relación en el aumento de síntomas respiratorios y los picos de incidencia de IRAs⁴⁰.

Como se preveía, la media de la puntuación global del CoMISS por grupos de edad va disminuyendo conforme el paciente va creciendo, obteniendo de esta manera en el tramo de 1-2 meses una media y desviación estándar de $7,75 \pm 2,8$, en el tramo de 3-5 meses desciende ligeramente a $7,14 \pm 2,45$ y en el último tramo se hace más notable el descenso con $4,77 \pm 3,2$. Este descenso ya había sido objetivado en estudios previos realizados ³¹.

Se estudiaron los pacientes según tipo de alimentación, clasificándolos en alimentados a base de: lactancia materna (LM), lactancia artificial (LA) y lactancia mixta, observándose que los pacientes con LA tenían un leve ascenso de la media con 6,65 respecto a la lactancia artificial que tenía 6,32, aunque es la lactancia mixta la que tiene la media más alta con 7,10. Pero, al valorar el ítem heces según lactancia observamos que es considerablemente mayor en aquellos pacientes con lactancia materna exclusiva, teniendo una media de $4,13 \pm 1,9$, a diferencia de la lactancia artificial con una menor media $3,32 \pm 1,7$. Esto era lo esperado encontrar, puesto que las heces en niños con lactancia materna exclusiva suelen ser más líquidas al proporcionar esta un menor residuo, lo que aumenta la puntuación en el test CoMiSS (heces líquidas tipo Bristol 6= 6 puntos), y por el contrario, la lactancia artificial deja mayor residuo y los niños con esta alimentación presentan heces más consistentes³⁷. Para entender entonces el por qué de la puntuación CoMiSS total, donde encontramos parecidas medias en las dos lactancias, buscamos posibles ítems que pudieran aumentar el total en la lactancia artificial y detectamos diferencias en el ítem regurgitación, donde la lactancia materna tiene una media y desviación estándar de $0,49 \pm 0,74$, siendo superior en la lactancia artificial con $0,85 \pm 1,32$.

Este puede ser el motivo de la puntuación similar de CoMiSS final en ambos grupos, teniendo una puntuación más alta para heces en lactancia materna y una puntuación más alta para regurgitaciones en lactancia artificial.

Todo lo comentado anteriormente, es por lo que consideramos importante utilizar otra escala de heces que pudiera especificar mejor el tránsito intestinal pediátrico y nos plantea la posibilidad de investigar puntuar las heces de diferente manera según si el paciente tiene lactancia materna o artificial.

Se analizó el valor diagnóstico del cuestionario de CoMiSS, comparándose en el límite actual de 12 puntos y el límite de 9 puntos, límite que consideramos de corte apoyado en estudios previos realizados por el grupo del Hospital La Salud donde se consideró que el punto de corte de 12 era excesivo y que recomendaban punto de corte >8 ⁴⁰. Así comparamos la sensibilidad y especificidad del score según los distintos puntos de corte y se encontró que para el punto de corte de 12 había una sensibilidad de 18,8% y una especificidad de 94,6%, en cambio para el punto de corte de 9 la sensibilidad ascendía hasta 53,1% y la especificidad descendía a 74,4%. Dado que el cuestionario de CoMiSS se usa como screening en población, debería tener una mayor sensibilidad, por lo que el punto de corte de 9 supone una mejor elección.

7.2. COMISS NUEVOS

Los nuevos CoMiSS (2,3,4) se han realizado cambiando la escala de heces Bristol por la escala de BITTS, que valoran mejor las heces de los bebés, ya que son la población a la que se le realiza esta prueba. La escala BITTS ha sido validada e investigada en varios estudios recientes, donde se demuestra una gran concordancia entre las heces de los niños y las clasificadas por la escala, siendo una herramienta muy útil para la práctica clínica diaria y la investigación³⁸.

Las modificaciones con la escala BITTS comparando con la escala Bristol radica en la agrupación de tipos de deposiciones, es decir, en la escala Bristol hay siete tipos, en la escala BITTS hay siete tipos también y concordantes con los de Bristol, pero se agrupan en cuatro grupos: heces líquidas (tipo 7 de Bristol), heces blandas (tipo 6 y 5 de Bristol) heces normales (tipo 4 de Bristol) y heces duras (tipo 3, 2 y 1 de Bristol).

Por esto, los nuevos CoMiSS puntúan según al grupo de heces al que pertenezcan; las heces líquidas supondrán 6 puntos, las heces normales supondrán 0 puntos, las heces duras supondrán cuatro puntos, es decir que las tipo 3 de Bristol cambian de puntuación de 0 puntos a 4 puntos en BITTS y por último se valoró la puntuación que se debería de dar a las heces blandas, que son las que más distorsionan la puntuación tal y como se ha demostrado en otros estudios, puesto que son el tipo de heces característico de los niños con lactancia exclusiva pero son las que se otorgan una puntuaciones más altas.

Con el objetivo de valorar que score representaría mejor la realidad de las heces blandas, hemos realizado distintas puntuaciones en cada CoMiSS. De forma que, en el CoMiSS 2 este tipo de heces puntuaban 2 puntos, en el CoMiSS 3 puntuaban 3 puntos y en el CoMiSS 4 puntuaban 4 puntos. Estas distintas puntuaciones las consideramos por que en el CoMiSS original las heces blandas, Bristol 6 y 5, se puntúan 4 y 2 puntos respectivamente, así consideramos realizar distintas escalas otorgando a ambas valores de 4 o 2, considerando también la posibilidad que dar una puntuación intermedia, es decir, 3 puntos.

En el nuevo CoMiSS 5 se han mantenido las puntuaciones de la escala de heces Bristol, porque se quería valorar si la hematoquecia y rechazo de las tomas, dos síntomas frecuentes en niños con APLV, serían mejor predictores que el ítem de síntomas respiratorios, ya que estos síntomas son difíciles de evaluar puesto que pueden deberse a causas infecciosas leves.

Aplicando estas puntuaciones se observó que:

En CoMiSS 2 las puntuaciones tendieron a descender 2 puntos, lo que podría ser debido a la gran cantidad de niños que presentaban heces tipo 6 de Bristol. Los niños con puntuaciones mayores de 11 se mantuvieron semejantes, por lo que el cambio de puntuaciones se ha dado en el grueso de los niños considerados sanos.

Al analizar el valor diagnóstico del CoMiSS 2 con un punto de corte en 9 encontramos una sensibilidad baja de 46,9% y una especificidad de 85,7%, que, comparada con la de CoMiSS 0 se ve reducida la sensibilidad. Por lo tanto, aunque la especificidad sea alta, la sensibilidad no llegaría a la mitad, dejando muchos niños con alergia fuera de la posibilidad diagnóstica.

En el CoMiSS tipo 3 las puntuaciones tendieron a descender 1 punto, sobre todo en los niños con puntuaciones entre 3 y 6, es decir, en niños sanos. En puntuaciones mayores de 8 se mantiene muy similar con los resultados obtenidos en CoMiSS original.

Al analizar el valor diagnóstico del CoMiSS 3 encontramos una sensibilidad de 50% y una especificidad de 81%, que, comparado con el CoMiSS 2, aumenta ligeramente la sensibilidad que es el dato que nos interesa, aunque disminuye la especificidad.

En el CoMiSS 4 las puntuaciones fueron muy similares a las obtenidas en CoMiSS 0, manteniéndose todos los pacientes con > 9 en CoMiSS 0 dentro de ese mismo límite en CoMiSS 4.

Al analizar el valor diagnóstico del CoMiSS 4, observamos una sensibilidad del 59,4% y una especificidad del 73,8%, encontrando en esta la sensibilidad más alta que la de los CoMiSS anteriores. Comparando con el CoMiSS original en el que encontramos una sensibilidad del 53,1%, encontramos una mejoría de la sensibilidad, por lo que, al tratarse de una prueba de screening en pacientes sanos, donde el tratamiento es sencillo, nos interesa una mayor sensibilidad, y en este caso la encontramos con CoMiSS 4.

Aún así, una sensibilidad de 59,4% sigue siendo un porcentaje bajo, y habría que seguir las líneas de investigación en esta línea para ver que parámetros podría suponer una mejora de ésta.

En el CoMiSS 5 se sustituyeron los síntomas respiratorios y se intercambiaron por hematoquecia y rechazo de las tomas, el 12,79% presentó rechazo de las tomas y el 4,06% presentó hematoquecia, eso es fruto de la gran cantidad de lactantes con cuadro catarral secundario a infecciones o procesos virales y no como manifestación de alergia, más aún en periodo invernal o si tienen hermanos mayores en guardería.

En general, las puntuaciones descendieron levemente, puesto que en el ítem síntomas respiratorios la media era de 0,66 puntos, por lo que no fue muy notable, dato que nos parece en parte lógico porque no hay que olvidar que estamos en población sana. La puntuación ascendió en los niños con hematoquecia, pero sólo dos obtuvieron \geq nueve puntos (9(n=1) 15 (n=1)), los otros cinco niños se mantuvieron en 8 (n=3), 7(n=1), 6 (n=1). Esta pobre asociación nos parece lógica ya que está hematoquecia es de etiología multifactorial y no por alergia, por lo que consideramos a raíz de este estudio continuar esta línea de investigación y aumentar la población para intentar averiguar si la cuantificación de este síntoma supone una mejora en el CoMiSS, puesto que no es frecuente, y de los 7 con hematoquecia, sólo uno fue diagnosticado con APLV (con una puntuación de 10 en ambos CoMiSS, ya que presentaba síntomas respiratorios también).

Sólo un niño tuvo hematoquecia y rechazo de las tomas, pero su puntuación en CoMiSS 5 no llegó a ser \geq 9, siendo ésta 6 puntos en CoMiSS 0 y 8 puntos en CoMiSS 5.

7.3. PUNTO DE CORTE

El punto de corte en 12 puntos ha sido discutido en varias ocasiones, ya que es un valor arbitrario, con una sensibilidad muy baja, como se estudia en artículos anteriores ⁴⁰. Por lo que se analizaron los datos para ver los posibles puntos de corte:

Si ponemos el **punto de corte en >9**:

- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 2:** encontramos que 17 niños que obtuvieron una puntuación ≥ 9 en COMISS 0 hubieran obtenido < 9 en COMISS 2, y de este modo, considerados sanos por COMISS 2. Ningún niño puntuó > 9 para COMISS 2 teniendo una puntuación < 9 en COMISS 0.
- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 3:** observamos 11 niños que obtuvieron una puntuación ≥ 9 en COMISS 0 hubieran obtenido < 9 en COMISS 3, y de este modo, considerados sanos por COMISS 3. Ningún niño puntuó > 9 para COMISS 3 teniendo una puntuación < 9 en COMISS 0.
- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 4:** sólo 1 niño que obtuvo una puntuación ≥ 9 en COMISS 0 hubieran obtenido < 9 en COMISS 4, y de este modo, considerados sanos por COMISS 4. En total 2 niños puntuaron > 9 para COMISS 4 teniendo una puntuación < 9 en COMISS 0.

Si ponemos el **punto de corte en ≥ 6** :

- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 2:** observamos 39 niños que obtuvieron una puntuación ≥ 6 en COMISS 0 hubieran obtenido < 6 en COMISS 2, y de este modo, considerados sanos por COMISS 2. Un niño puntuó > 6 (puntuación 8) para COMISS 2 teniendo una puntuación < 6 en COMISS 0 (puntuación 4).
- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 3:** advertimos 29 niños que obtuvieron una puntuación ≥ 6 en COMISS 0 hubieran obtenido < 6 en COMISS 3, y de este modo, considerados sanos por COMISS 3. Un niño puntuó > 6 (puntuación 8) para COMISS 3 teniendo una puntuación < 6 en COMISS 0 (puntuación 4).

- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 4:** sólo 1 niño que obtuvo una puntuación ≥ 6 en COMISS 0 hubiera obtenido < 6 en COMISS 4, y de este modo, considerados sanos por COMISS 4. Cinco niños puntuaron > 6 (puntuación 6= 3, puntuación 7=1, puntuación 8=1) para COMISS 4 teniendo una puntuación < 6 en COMISS 0 (puntuación 4 o 5).

Si ponemos el **punto de corte en ≥ 10 :**

- **Comparando CoMiSS 0 con CoMiSS 2:** encontramos 9 niños que obtuvieron una puntuación ≥ 10 (puntuación 10=8, puntuación 11=1) en COMISS 0 hubieran obtenido < 10 (puntuación 8=8, puntuación 9=1) en COMISS 2, y de este modo, considerados sanos por COMISS 2. Ningún niño puntuó > 10 para COMISS 2 teniendo una puntuación < 10 en COMISS 0.

Para un punto de corte de 10, todos los niños con una puntuación ≥ 10 tienen la misma puntuación para COMISS 0 que para COMISS 4. En cambio, en COMISS 2 Y COMISS 3 hay algunos niños en riesgo que podrían ser perdidos al considerarlos sanos.

Para un punto de corte de 9, COMISS 2 y COMISS 3 probablemente clasifican mejor los niños “sanos”, ya que respectivamente 17 y 11 niños con una puntuación de > 9 en COMISS 0, tienen una puntuación < 9 en C2 y C3.

Para un punto de corte de 6, COMISS 2 Y COMISS 3 probablemente clasifican mejor los niños “sanos”, ya que respectivamente 39 y 27 niños con una puntuación de > 6 en COMISS 0, tienen una puntuación < 6 en C2 y C3.

En general, encontramos la mejor concordancia entre COMISS 0 y COMISS 4.

7.4 SEGUIMIENTO

El grupo de seguimiento realizó tres cuestionarios, el primero al mes, el segundo a los tres meses y el último a los seis. Se obtuvo para el primer mes una media y desviación estándar de $7,7 \pm 3,36$ en CoMiSS 0, y en el ítem heces de $4,5 \pm 1,55$.

A los tres meses se encontró una media y desviación estándar de $6,39 \pm 2,37$ y en el ítem heces de $4,3 \pm 1,66$, advirtiéndose ya un descenso.

Por último, a los seis meses la media y desviación estándar que se halló fue de $4,54 \pm 3,7$ y en el ítem heces de $2,62 \pm 2,2$. En este grupo de seguimiento se observa claramente la tendencia descendente de las puntuaciones conforme los mismos niños van creciendo (Figura 42). Por esto, sería interesante proponer diferentes puntuaciones según edades, ya que se ha advertido unas puntuaciones menores en niños mayores de seis meses.

8. CONCLUSIONES

1. La escala BITTS representa mejor las heces de los lactantes, sobre todo en los niños menores de 6 meses, y debe de ser utilizada en las escalas clínicas.

2. El cuestionario CoMiSS debe de ser modificado utilizando la escala BITSS, siendo la puntuación usada en el CoMiSS 4 la más rentable, ya que aumenta la sensibilidad sin modificar la especificidad.

3. La puntuación del CoMiSS desciende con la edad, por lo que puede ser un sesgo diagnóstico en los pacientes mayores de 6 meses. Por ello, sería interesante valorar posibles modificaciones del CoMiSS por rangos de edad.

4. La alergia a la proteína de leche de vaca sigue siendo un reto diagnóstico, no teniendo en la actualidad una prueba con suficiente sensibilidad y especificidad. El punto de corte para sospechar APLV en el CoMiSS original y “nuevo CoMiSS” debe descenderse a una puntuación de >9 , porque se ha comprobado el aumento considerable de su sensibilidad pasando del 18,8% al 53,3%.

5. Los síntomas respiratorios son fruto de la gran cantidad de lactantes con cuadro catarral secundario a infecciones o procesos virales y no tanto como manifestación de alergia, sobre todo en invierno, por lo que no deberían de ser considerados.

6. Creemos necesario realizar nuevos estudios que incluyan las variables hematoquecia y rechazo de tomas en pacientes con APLV para valorar su implicación real y poderlo utilizar en nuevas escalas CoMiSS, para intentar hallar algún “nuevo CoMiSS” que aumente sensibilidad y especificidad y pueda ser utilizado como test diagnóstico.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Documento de consentimiento informado para la participación en el estudio.



HOSPITAL
Casa de Salud

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO



D/DÑA..... con
DNI/Pasaporte..... en calidad de MADRE/PADRE/
TUTOR del paciente
.....

DECLARO

Que la estudiante de medicina Sara López Pitarque me ha explicado en qué consiste el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He recibido suficiente información y he podido resolver mis dudas preguntando sobre el mismo.

Comprendo que este trabajo es una contribución a los conocimientos médicos.

Comprendo que la participación de mi hijo/a/representado/a es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a/representado/a del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que tenga ninguna repercusión en su atención médica.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a/representado/a participe en el estudio y autorizo a que los datos de su historia clínica sean utilizados en el estudio y autorizo a que los datos de su historia clínica sean utilizados con fines de investigación y de forma confidencial.

AUTORIZO (Valencia, a de de)

La participación de mi hijo/a/representado/a en este estudio en el Hospital Casa de Salud.

Fdo. Representante legal del paciente.

REVOCO (Valencia, a de de)

La participación de mi hijo/a/representado/a en este estudio en el Hospital Casa de Salud.

Fdo. Representante legal del paciente.

Teléfono de contacto:
Correo electrónico:.....

Anexo 2: Hoja informativa sobre la APLV entregada a los padres.

HOJA INFORMATIVA

¿Qué es la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV)?

La sensibilidad a las proteínas de la leche de vaca (PLV) incluye todas aquellas reacciones adversas del organismo ante la ingesta de este componente de la leche. Cuando interviene el sistema inmune del organismo que interpreta erróneamente que esas proteínas son nocivas, reacciona y se produce una alergia. Hay dos tipos de APLV: en la que están involucradas las inmunoglobulinas e (IgE) y por tanto se denomina APLV IgE mediada, y la producida por otros mecanismos y que se denomina APLV no IgE mediada. La alergia a la proteína de la leche de vaca no es lo mismo que la intolerancia a la lactosa, que provoca que el sistema digestivo no sea capaz de digerir el azúcar (lactosa) que contiene la leche.

¿Qué síntomas produce?

En el caso de APLV IgE mediada los síntomas se producen rápidamente tras la ingesta de leche y consisten en la aparición de habones en la piel, sobre todo en la cara, inflamación de los labios y en algunos casos dificultad respiratoria por inflamación de la garganta o/y síntomas gastrointestinal con vómitos explosivos o dolor abdominal intenso. En el caso de la APLV no mediada por IgE, suele producirse un cuadro a nivel intestinal menos brusco (diarrea, deposiciones con sangre, vómitos, dolor abdominal), que puede llegar a repercutir en el estado nutricional del paciente.

¿Cómo se diagnostica y cuál es su tratamiento?

El diagnóstico de la APLV ha de ser correcto para no instaurar un tratamiento inadecuado y para evitar dietas innecesarias. Es importante conocer los antecedentes familiares y personales de alergia así como las características de los síntomas y su momento de aparición. El diagnóstico es clínico (con la prueba de exclusión de las proteínas de la leche de vaca de la dieta y desaparición de los síntomas) y mediante exploraciones complementarias como la medición de la IgE específica a las PLV en sangre y las pruebas cutáneas (prick test).

El tratamiento en el caso de una sospecha fundamentada se llevará a cabo una dieta de eliminación de las proteínas de la leche de vaca mediante fórmulas lácteas especiales o, en el caso de lactancia materna, mediante dieta exenta de ellas en la madre.

¿Por qué es importante participar nuestro estudio?

El año pasado, un grupo de médicos expertos en el tema desarrollo un test que podría ayudar enormemente al pediatra en el detección y control de los síntomas del niño a lo largo de la evolución de este tipo de alergia. Dado que es un trastorno muy frecuente en pediatría, cualquier herramienta que pueda ayudar en este sentido supondría evitar tanto infra como supradiagnósticos. Nuestro estudio quiere demostrar si este test, que valora los síntomas más comunes de la alergia a proteínas de leche de vaca, es válido para la práctica diaria.

Anexo 3: Hoja de recogida de datos.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Nombre		Apellidos		Fecha	
F. Nacimiento		Sexo	M / H	Edad	
Peso N.		Talla N.		Perímetro C.N.	
Gestación		Parto		Cesáreas	
				Abortos	
Semanas gestación		Patología en embarazo		Ttos	

Antecedentes personales	
Infecciones recientes	
Tratamiento actual	
Dieta especial	

Tipo de alimentación:		
LM		
L Artificial	Cantidad biberones:	
	Fórmula Inicio	
	Fórmula Continuación	
	Leche especial	
Fruta	Número de piezas:	
Cereales	Número de cacitos al día:	Gluten:
Verduras	Número de pp/día:	
Carne	Número de pp/día:	
Pescado	Número de pp/día:	
Pasta/arroz	Número de veces/semana:	
Legumbres	Número de veces/semana:	

Anexo 4: Cuestionario CoMiSS cumplimentado por cada paciente.

CoMiSS: Sistema de puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca

CodigoCRF: Fecha R : Edad: **m** F .Nacimiento :

SÍNTOMA	PUNTUACIÓN		CoMiSS	C2	C3	C4	C5	C6
Llanto*	0	≤ 1 hora/día						
	1	1 a 1,5 h/d						
	2	1,5 a 2 horas/día						
	3	2 a 3 horas/día	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.
	4	3 a 4 horas/día	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	5	4 a 5 horas/día						
	6	≥ 5 h/día						
Regurgitaciones	0	0 a 2 episodios/día.						
	1	≥ 3 a ≤ 5 episodios de pequeño volumen.						
	2	> 5 de > 1 cucharilla de café.						
	3	> 5 episodios de ± la mitad de las tomas en < de la mitad de las tomas.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.
	4	Regurgitaciones continuas volumen pequeño > 30 minutos después de cada toma.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	5	Regurgitaciones de la mitad del volumen de una toma en al menos la mitad de las tomas.						
	6	Regurgitaciones de toma completa después de cada toma						
Heces (escala Bristol) (No puntuar C5 y C6)	4	Tipos 1 y 2 (heces duras)						
	0	Tipos 3 y 4 (heces normales)						
	2	Tipo 5 (heces blandas)	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.	Punt.
	4	Tipo 6* (heces muy blandas y grumosas)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	6	Tipo 7* (heces completamente acuosas)						

Anexo 4: Test CoMiSS cumplimentado por cada paciente.

Síntomas Cutáneos	0 a 6	Eccema atópico	Cabeza Cuello Tronco	Brazos Manos Piernas Pies	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>
		Ausente	0	0	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>
		Leve	1	1						
		Moderado	2	2						
		Grave	3	3						
		0 a 6	Urticaria	No	Sí	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>
			0	6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Síntomas Respiratorios	0	Ningún síntoma respiratorio	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>
	1	Síntomas leves	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	2	Síntomas moderados						
	3	Síntomas graves						

Puntuación Subtotal

Hematoquecia	0	No	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>
	6	Presente					<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rechazo de tomas	0	No	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>	Punt. <input type="text"/>
	3	Sí					<input type="text"/>	<input type="text"/>

*(si no se asocian a infección)

Puntuación Total

Anexo 5: Dictamen favorable del comité de ética de investigación. Página 1

CEIm-F-PE-01-11 v01

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

MARÍA TORDERA BAVIERA, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE,**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 22/09/2021, el Proyecto de Investigación:

Título: **“LA ESCALA COMISS REVISADA PARA EL MANEJO DE LA APLV.”**

Nº de registro: 2021-661-1

Documento	Versión - Fecha
Protocolo	24 de agosto de 2021
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado - Padres-Representantes Legales	Versión 1.0. Fecha de la versión 24 agosto 2021

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el HOSPITAL UNIVERSITARIO I POLITÉCNIC LA FE por el/la Dr. / Dra. **CARMEN RIBES KONINCKX** del servicio/unidad/grupo de investigación de **GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA** como Investigador Principal.

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 22/09/2021

Firmat per Maria Tordera Baviera el
29/09/2021 13:27:58



Fdo.: MARÍA TORDERA BAVIERA
Secretario/a Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

Anexo 5: Dictamen del comité de ética de investigación. Página 2.



ANEXO I
COMPOSICIÓN CEIm

Presidente:

ADELA CAÑETE NIETO - Facultativo Especialista en Pediatría. Jefe Sección de Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica

Vicepresidente:

SALVADOR F ALIÑO PELLICER - Catedrático de Farmacología. Facultativo Especialista en Farmacología Clínica

Secretario:

MARÍA TORDERA BAVIERA - Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica adjunta del Servicio de Farmacia

Vocales:

MARÍA VICTORIA PARICIO GÓMEZ - Diplomada Enfermería. Supervisora del Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hemáticos

JAVIER LLUNA GONZÁLEZ - Facultativo Especialista en Cirugía Pediátrica. Médico adjunto del Servicio de Cirugía Pediátrica

PAULA RAMÍREZ GALLEYMORE - Facultativo Especialista en Medicina Intensiva. Médico adjunto del Servicio de Medicina Intensiva

JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR - Farmacéutico de Atención Primaria del Departamento de Salud Valencia La Fe

SERAFÍN RODRÍGUEZ CAPELLÁN - Licenciado en Derecho. Técnico de Función Administrativa adscrito a la Dirección de Investigación

VICENTE INGLADA ALCAIDE - Miembro Lego, representante de los intereses de los pacientes

MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES - Licenciado en Derecho. Técnico de Función Administrativa adscrito a la Dirección de Investigación

LUIS VICENTE MARTÍNEZ DOLZ - Facultativo Especialista en Cardiología. Jefe de Servicio de Cardiología

BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH - Facultativo Especialista en Neurología. Médico adjunto del Servicio de Neurología

SARA BRUGGER FRIGOLS - Facultativo Especialista en Radiodiagnóstico. Médico adjunto del Área de Imagen Médica

M^a ISABEL IZQUIERDO MACIÁN - Facultativo Especialista en Pediatría (Neonatología). Jefa de Servicio de Neonatología

MATTEO FRASSON - Facultativo Especialista en Cirugía. Médico adjunto del Servicio de Cirugía General y Digestiva

JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS - Facultativo Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Médico del Centro de Salud Trinitat

ANTONIO ORDUÑA GALÁN - Ing. de aplicaciones y sistemas. Responsable Área de Seguridad y Calidad de Sistemas de información

OSCAR DÍAZ CAMBRONERO - Facultativo especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe Sección Anestesiología y Reanimación

Anexo 6: Aprobación del presidente de la comisión de investigación.



Valencia a 30 de septiembre de 2021

El **Dr. Máximo Vento Torres**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

INFORMA:

Que el Proyecto de Investigación titulado: "*LA ESCALA COMISS REVISADA PARA EL MANEJO DE LA APLV.*" que presenta el/la Dr./Dra. RIBES KONINCKX, CARMEN del Servicio/Unidad/Grupo de Investigación de GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA del IIS La Fe / Hospital U. i P. La Fe contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad y aceptación para su realización.

Firmat per **Máximo Vento Torres**
1'01/10/2021 09:48:32



Máximo Vento Torres
Presidente de la Comisión de Investigación

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cubero Santos A, Rodríguez Romero L, Rodríguez Martínez A, Espín Jaime B, Pizarro Martín A. Intolerancia y Alergia Alimentaria. Vox Paediatrica [Revista en Internet] 2008 [28 de Diciembre de 2016]; 16(1). Disponible en: <http://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed16.1pags54-60.pdf>
2. S. Lapeña López de Armentia, E. Hierro Delgado. Alergia a proteínas de leche de vaca [Internet]. *Pediatriaintegral.es*. [citado el 22 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-03/alergia-a-proteinas-de-leche-de-vaca/>
3. AEPNAA: asociación española de personas con alergia a alimentos y látex [Internet]. Madrid: AEPNAA. 2014 [citado 27 dic 2021]. Nota de prensa sobre la primera Guía europea sobre reacciones alimentarias y anafilaxia [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.aepnaa.org/noticias/verprimera-guia-europea-sobre-alergia-a-alimentos-y-anafilaxia-eaaci-25/>
- 3?. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):992-1007. doi: 10.1111/all.12423. Epub 2014 May 10. PMID: 24816523.
4. Talesnik G E, Hoyos B R. Nueva nomenclatura de las enfermedades alérgicas: Su aplicación a la práctica pediátrica. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2006 [citado el 22 de enero de 2022];77(3):239–46. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062006000300002
5. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*

[Internet]. 2004 [citado el 22 de enero 2022];113(5):832–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131563/>

6. Johanson S.G, Houriane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.

7. Lapeña López de Armentia S, Naranjo Vivas D. Alergia a proteínas de leche de vaca [Internet]. *Pediatriaintegral.es*. [citado el 23 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-10/alergia-proteinas-de-leche-de-vaca/>

8. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 [citado el 23 de enero de 2022];120(3):638–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628647/>

[Help](#)

9. García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2007 [citado el 23 de enero de 2022];35(1):15–20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-sensitization-in-early-age-food-13099090>

10. Fernández Rivas M. Food Allergy in *Alergológica-2005*. *J investig AllergolClin Immunol*. 2009; 19(2): 37-44.

11. Montero Salas A. Estudio descriptivo e intervencionista sobre alergia a las proteínas de leche de vaca IgE mediada en niños del área de salud de Mérida [Tesis doctoral]. Badajoz: Departamento de ciencias biomédicas, Universidad de Extremadura; 2015

12. Tormo Carnicer R, Martín de Carpi J. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca. En, Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Ed. Asociación Española de Pediatría. 2010; 3-9.
13. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 230-9
14. Koletzko S, Heine RG, Grimshaw KE, Beyer K, Grabenhenrich L, Keil T et al. Non-IgE mediated cow's milk allergy in EuroPrevall. *Allergy.* 2015; 70:1679–1680.
15. Martorell Aragon.s A, Echeverr.a Zudaire L, Alonso Lebrero E, Bon. Calvo J, Martín Muñoz MF, Nevot Falcó S, et al. Position document: IgE mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015.
16. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019;90:193.e1–193.e11.
17. Fiocchi A, Schünemann HJ. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. Guías de la Organización Mundial de la Alergia para el abordaje y diagnóstico de la Alergia a la Leche de Vaca (DRACMA) Traducidas al español con la colaboración de Danone Nutricia Early Life Nutrition. *Pediatric Allergy and Immunology;* 2010;21:1-125.

18. Rojas A Rosario, Quezada L Arnoldo. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2013 Jul [citado 2022 Abr 05]; 84(4): 438-450. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062013000400012](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062013000400012&lng=es) &lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000400012>.
19. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas (FPIES) [Internet]. Aeped.es. [citado 5 de enero de 2022]. Disponible en: <https://enfamilia.aeped.es/temas-salud/sindrome-enterocolitis-inducida-por-proteinas-fpies>
20. Espín Jaime B. Manifestaciones digestivas de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 89-98
21. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55(2): 221-9
22. HEINERDC, SEARSJW, KninerWT. Multiple precipitin to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. Am J Dis Child. 1962; 103: 634-54
23. Fernández González P, Canabal LA. Mesa Redonda: Novedades en la alergia a alimentos en Pediatría Alergia alimentaria no mediada por IgE [Internet]. Sccalp.org. [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.sccalp.org/documents/0000/1794/BolPediatr2011_51_251_254.pdf
24. Coronel Rodríguez C, Espín Jaime B, Guisado Rasco MC. Alergia a alimentos. Alergia a proteínas de leche de vaca. Pediatr Integral 2009; XIII(8):721-734.

25. Domínguez Ortega G, Rodríguez Manchón S . Alergia gastrointestinal no mediada por IgE en pediatría. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (3): 139 –150
26. Montero Salas A. Estudio descriptivo e intervencionista sobre alergia a las proteínas de leche de vaca IgE mediada en niños del área de salud de Mérida [Tesis doctoral]. Badajoz: Departamento de ciencias biomédicas, Universidad de Extremadura; 2015
27. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72. doi: 10.1111/cea.12302. PMID: 24588904.
28. Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1609-16. PMID: 12777600.
29. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, RibesKoninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milkrelated Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*.2015; 104(4): 334–9.
30. Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, Grathwohl D, Althera Study Group. Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr*. 2013; 102: 990–8.
31. Yvan Vandenplas, Eva Carvajal, Stefaan Peeters, Nadine Balduck, Yesra Jaddioui, Carmen Ribes-Koninckx, Koen Huysentruyt. [The Cow's Milk-Related Symptom Score \(CoMiSSTM\): Health Care Professional and Parent and Day-to-Day Variability](#). *Nutrients*. 2020 Feb; 12(2): 438

32. Wegh CAM, Hermes GDA, Schoterman MHC, Vaughan EE, Smidt H, Belzer C, Benninga MA. The Modified Bristol Stool Form Scale: A Reliable and Valid Tool to Score Stool Consistency in Dutch (Non)Toilet-trained Toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Aug 1;73(2):210-216. doi: 10.1097/MPG.0000000000003186. PMID: 34402810.
33. Vandenplas Y, Szajewska H, Benninga M, et al. Development of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale ('BITSS'): protocol of the study. *BMJ Open* 2017;7:e014620. doi:10.1136/bmjopen-2016-014620
34. Huysentruyt K, Koppen I, Benninga M, Cattaert T, Cheng J, de Geyter C, Faure C, Gottrand F, Hegar B, Hojsak I, Miqdady M, Osatakul S, Ribes-Koninckx C, Salvatore S, Saps M, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Vieira M, Vandenplas Y and the BITSS working group. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study On Inter-Observer Reliability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Feb;68(2):207-213. doi: 10.1097/MPG.0000000000002153.
35. Ludwig T, Oukid I, Wong J, et al. Machine Learning Supports Automated Digital Image Scoring of Stool Consistency in Diapers. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2021 Feb;72(2):255-261. DOI: 10.1097/mpg.0000000000003007. PMID: 33275399; PMCID: PMC7815249.
36. Álvarez A, Carvaja E, Gümes I, Tronchoni M, Pellicer C, Escriche MP, Picó L. Factores asociados con la duración y el abandono de la lactancia materna. *Boletín de la sociedad valenciana de pediatría* 2018 Vol. 38. Pag.70.
37. Deposiciones (cacas) de los bebés alimentados con pecho o con biberón. ¿Son distintas? [Internet]. Aeped.es. [citado 5 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://enfamilia.aeped.es/edades-etapas/deposiciones-cacas-bebes-alimentados-con-pecho-con-biberon>

38. Huysentruyt K, Koppen I, Benninga M, Cattaert T, Cheng J, De Geyter C, Faure C, Gottrand F, Hegar B, Hojsak I, Miqdady M, Osatakul S, Ribes-Koninckx C, Salvatore S, Saps M, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Vieira M, Vandenplas Y; BITSS working group. The Brussels Infant and Toddler Stool Scale: A Study on Interobserver Reliability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Feb;68(2):207-213. doi: 10.1097/MPG.0000000000002153. PMID: 30672767.

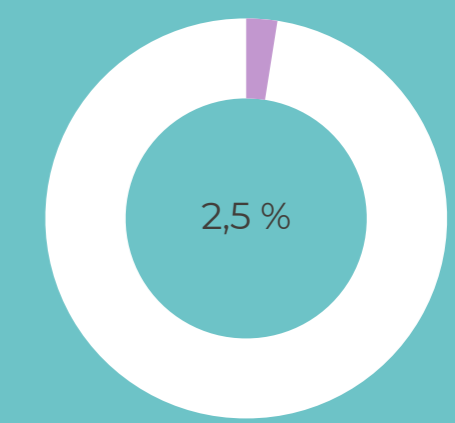
39. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 16/2022 (18 al 24 de abril). Nº 77. 28 de abril 2022.

40. Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, Carvajal E, Szajewska H, Huysentruyt K. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PLoS One.* 2018 Jul 18;13(7):e0200603. doi: 10.1371/journal.pone.0200603. PMID: 30020980; PMCID: PMC6051613.

LA ESCALA COMISS REVISADA PARA EL MANEJO DE LA ALERGIA A PROTEINA DE LECHE DE VACA

INTRODUCCIÓN

La alergia a proteína de leche de vaca (APLV) tiene una frecuencia de 2,5% en menores de un año. Esta alergia puede ser IgE mediada, la cual supone más facilidades diagnósticas, o no IgE mediada, que representa un reto diagnóstico debido a la gran cantidad de síntomas relacionados. Recientemente se desarrolló la escala CoMiSS que supone una herramienta eficaz para la valoración de estos síntomas, aunque se han valorado posibles mejoras.

















OBJETIVOS

Estudiar cómo aumentar la sensibilidad del score CoMiSS, valorando el cambio de la escala de heces de Bristol por la escala de heces pediátrica de BITTS, y puntuando la hematoquecia y anorexia como predictores de APLV en sustitución de los síntomas respiratorios.

Observar cómo varían las puntuaciones conforme avanza la edad.

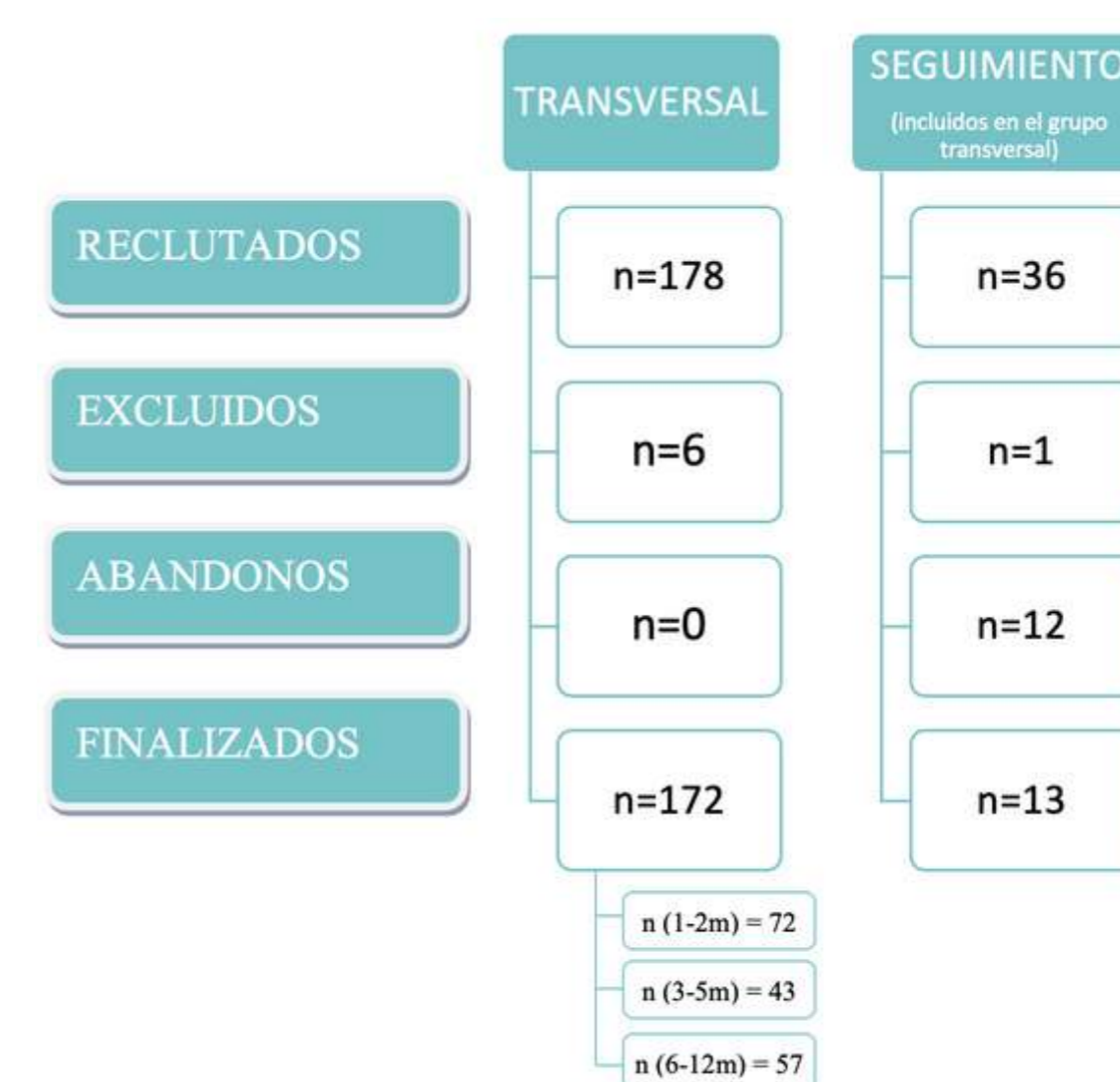
Además, valorar si un punto de corte más bajo podría detectar más casos de APLV.

CoMiSS/Bristol		CoMiSS/ BITSS	
 TIPO 1	4 PUNTOS		4 PUNTOS
 TIPO 2			4 PUNTOS
 TIPO 3	0 PUNTOS		4 PUNTOS
 TIPO 4	0 PUNTOS		0 PUNTOS
 TIPO 5	2 PUNTOS		2/3/4 PUNTOS
 TIPO 6	4 PUNTOS		COMISS 3 3 PUNTOS
 TIPO 7	6 PUNTOS		COMISS 4 4 PUNTOS

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional en el que se realizó el test CoMiSS a 172 niños y se sustituyeron las puntuaciones para heces según la escala BITTS, creándose CoMiSS 2, 3 y 4, otorgando en cada uno de ellos una puntuación diferente para las heces blandas, con el fin de analizar cuál tenía un mayor valor diagnóstico.

También se creó el CoMiSS 5 en el que se excluyeron los síntomas respiratorios y se valoró la presencia de hematoquecia y anorexia. Paralelamente, se realizó un seguimiento a 36 niños del total, evaluando el cuestionario CoMiSS cada tres meses.



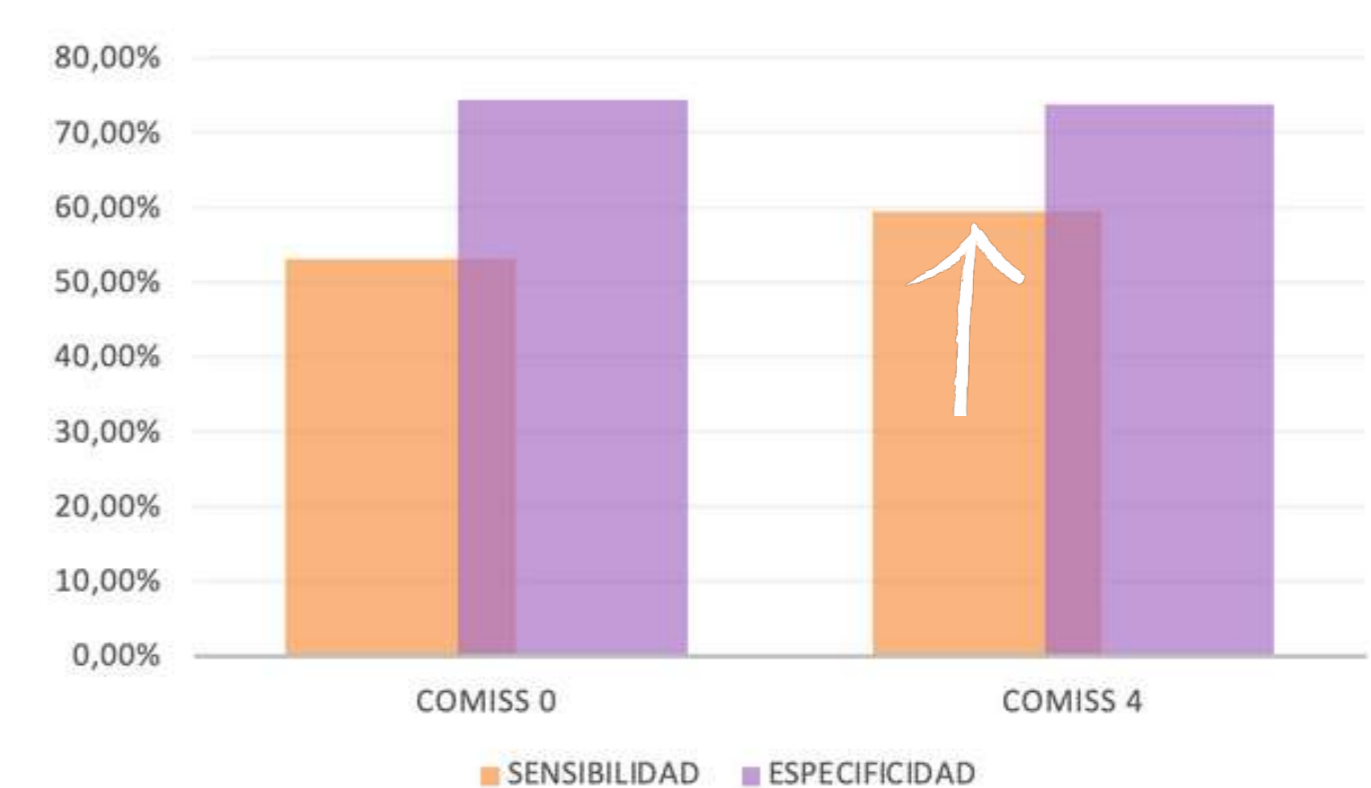
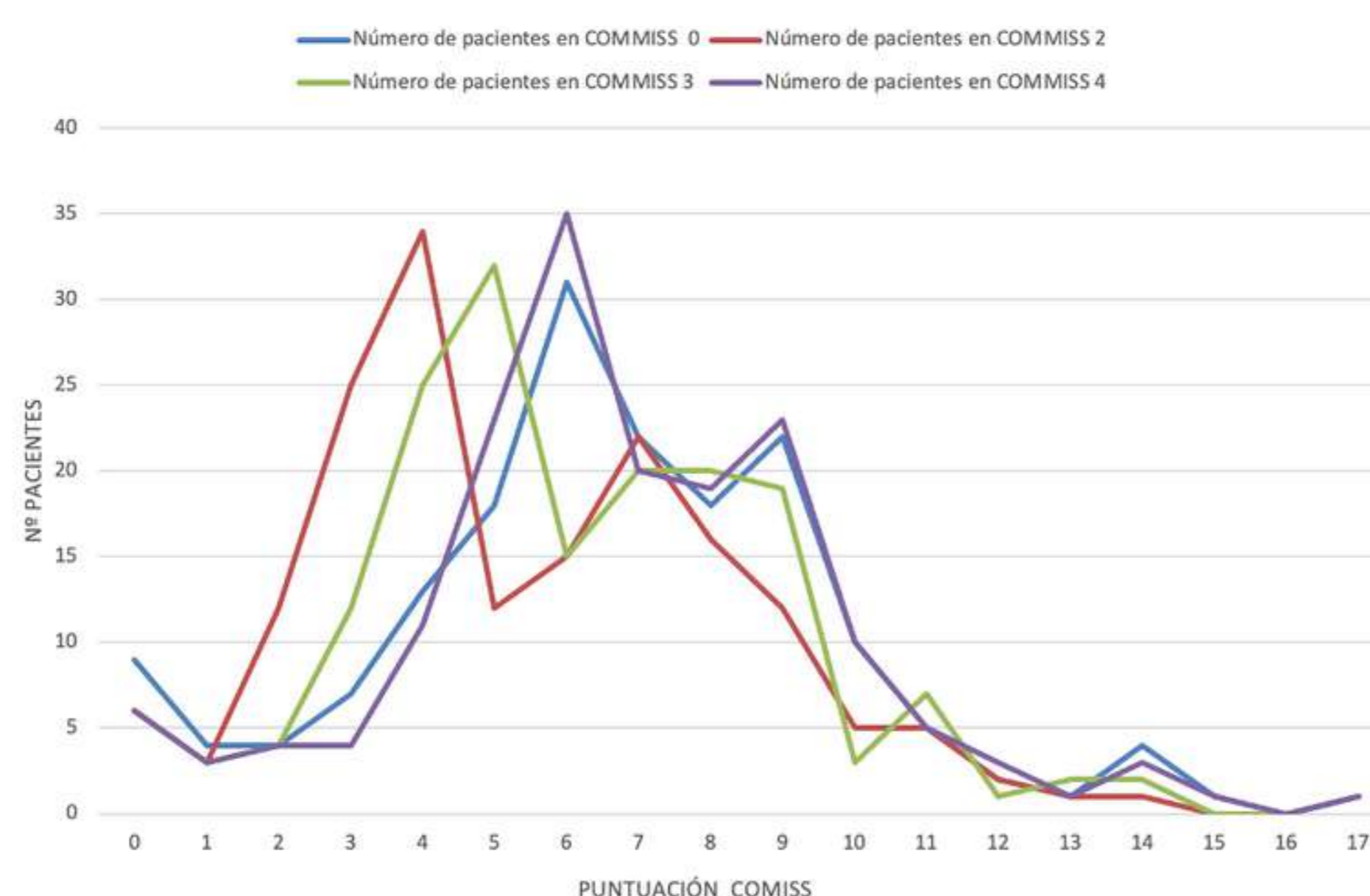
RESULTADOS

La prevalencia de APLV en nuestra muestra fue de 2,32%.

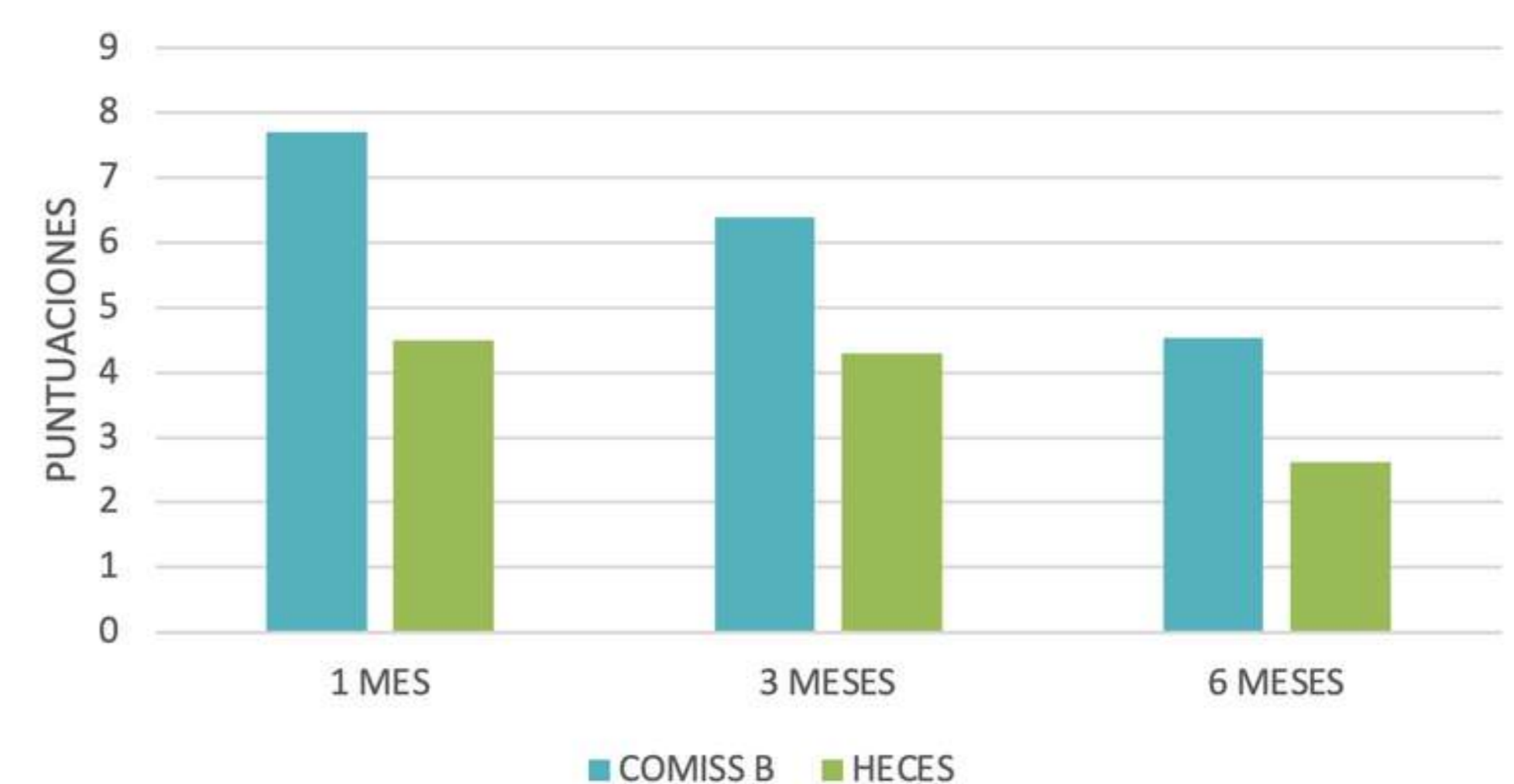
El tipo de lactancia supone un cambio en las heces, teniendo una puntuación media de 4,13 ± 1,9 en la lactancia materna y una media de 3,32 ± 1,7 en la lactancia artificial.

La sensibilidad y especificidad mejoraba con el CoMiSS 4, usando como punto de corte 9 puntos.

En el grupo de seguimiento se observó que las puntuaciones descendían a medida que los niños crecían, encontrando una gran diferencia entre los menores de 6 meses y los mayores de esa edad.



SEGUIMIENTO



CONCLUSIONES

El cambio de escala de heces a BITTS puntuando las deposiciones blandas con 4 puntos y bajando el punto de corte a 9, aumenta la sensibilidad de 18,8% en CoMiSS original a 53,1% en CoMiSS 4, suponiendo un gran avance.

BIBLIOGRAFÍA

S. Lapeña López de Armentia, E. Hierro Delgado. Alergia a proteínas de leche de vaca [Internet]. *PediatríaIntegral*. [citado el 22 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-03/aler-gia-a-proteinas-de-leche-de-vaca/>
Flocchi A, Schünemann HJ, Flocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahña SL, von Berg A, Beyer K, et al. Guías de la Organización Mundial de la Alergia para el abordaje y diagnóstico de la Alergia a la Leche de Vaca (DRACMA) Traducidas al español con la colaboración de Danone Nutricia Early Life Nutrition. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21:1-125.
Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Konincx C, Carvajal E, Szajewska H, Huijsentruyt K. The Cow Milk Symptom Score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PLoS One*. 2018 Jul 18;13(7):e0200603. doi: 10.1371/journal.pone.0200603. PMID: 30020980; PMCID: PMC6051613.